

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

U. E. R. DE MÉDECINE LYON NORD

Année 1979 - N° 488

**LES RÉSULTATS DU TRAITEMENT DES PHÉNYLCETONURIES
DÉPISTÉES A LA NAISSANCE**

(A propos d'une expérience de 13 ans)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1979

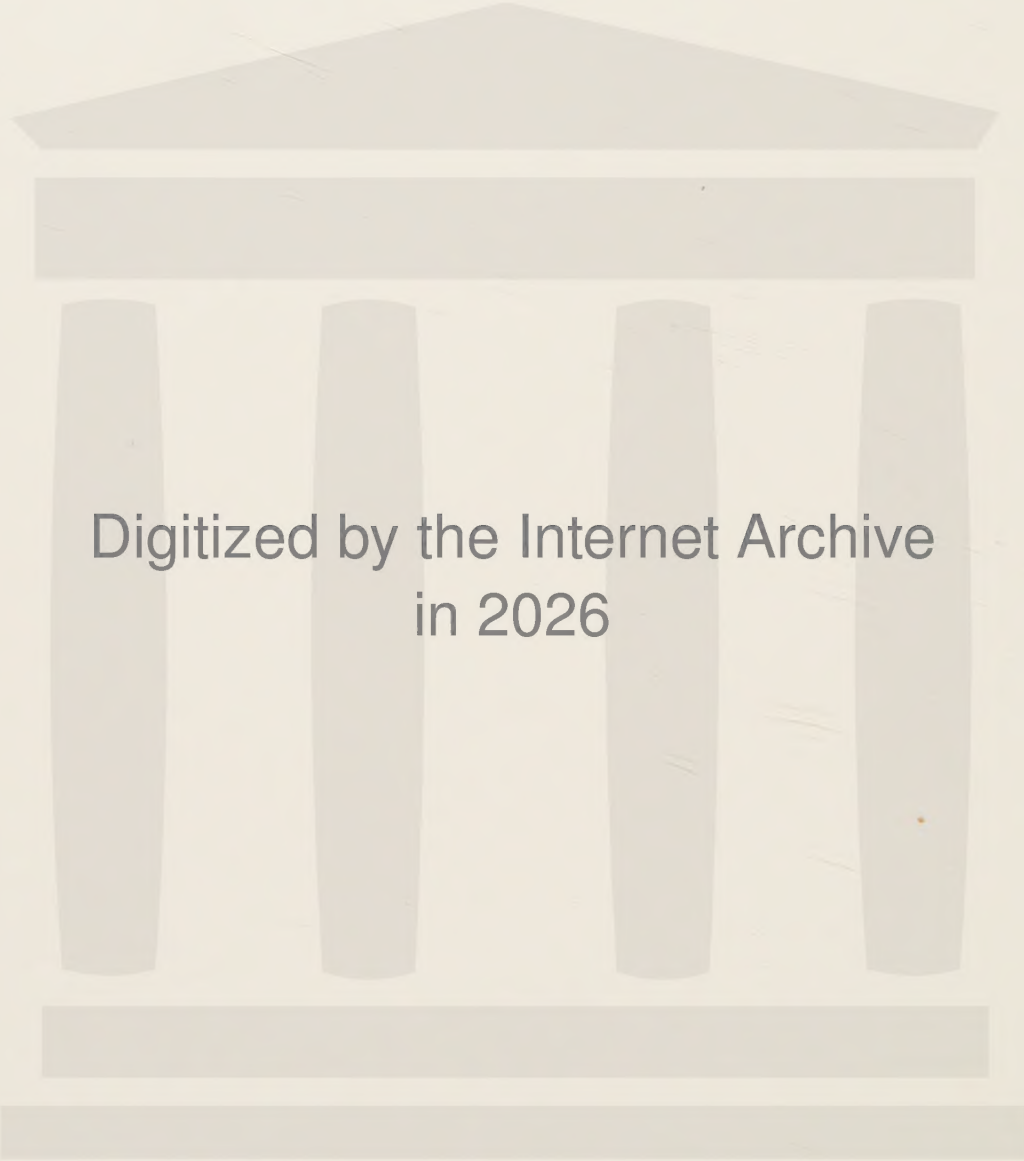
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Thérèse ANDRIEU

née le 13 février 1953

à SALLANCHES (Haute-Savoie)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554220_0024

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD — LYON I

U.E.R. DE MÉDECINE LYON - NORD

Année 1979 - N.

LES RÉSULTATS DU TRAITEMENT DES PHÉNYLCETONURIES

DÉPISTÉES A LA NAISSANCE

(A propos d'une expérience de 13 ans)

Thèse

présentée

à l'Université Claude-Bernard — LYON

et soutenue publiquement le 18 décembre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Thérèse ANDRIEU

née le 13 février 1953

à SALLANCHES (Haute-Savoie)

THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

100 St. George Street, Toronto, Ontario M5S 1A5

is a part of the University of Toronto

100 St. George Street, Toronto, Ontario M5S 1A5

100 St. George Street, Toronto, Ontario M5S 1A5

100 St. George Street, Toronto, Ontario M5S 1A5

100 St. George Street, Toronto, Ontario M5S 1A5

100 St. George Street, Toronto, Ontario M5S 1A5



100 St. George Street, Toronto, Ontario M5S 1A5

100 St. George Street, Toronto, Ontario M5S 1A5

100 St. George Street, Toronto, Ontario M5S 1A5

100 St. George Street, Toronto, Ontario M5S 1A5

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE LYON-NORD

8, Avenue Rockefeller
69373 LYON CEDEX 2

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième Vice-Président : M. BRULA

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE Grange-Blanche : Directeur : Professeur SALLE
Alexis-Carrel : Directeur : Professeur MORNEX
Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND
LYON-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)
Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur BIZOLLON C.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Professeur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET
Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur Ph. PICARD

PHYSIQUE : Directeur : Professeur J. DELMAU

CHIMIE et BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Professeur WORDE J.F.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur M. VILLE A. (M.C.A.)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M. GALLET J.

Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET Guy

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle COMTE BELLOT

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

THESE DE Mme BEAUCHENE épouse ANDRIEU Thérèse

C O M P O S I T I O N d u J U R Y

PRESIDENT	: Professeur ROBERT	U.E.R. LYON SUD
ASSESSEURS	: Professeur JEUNE	U.E.R. LYON NORD
	Docteur DAVID M. (M.C.A.)	U.E.R. LYON SUD
	Docteur GUIBAUD (M.C.A.)	U.E.R. LYON NORD

A mes parents,

*Je leur dois beaucoup, les remercie
et leur témoigne mon affection.*

A mon époux,

bien affectueusement.

A ma fille, Caroline,

Source de joie et de réconfort.

A mes beaux-parents,

A mes frères et soeurs,

A toute ma famille,

A mes amis.

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur ROBERT

Au printemps 1966 en collaboration avec le Docteur JACQUES, médecin inspecteur régional de l'action sanitaire et sociale, il a eu l'idée de créer l'association régionale de dépistage des maladies métaboliques, nationalisée par la suite dans le cadre de l'Association Française pour le dépistage et la prévention des maladies métaboliques et des handicaps de l'enfant.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et nous vous en remercions.

A nos juges

Monsieur le Docteur DAVID (M.C.A.)

Il nous a marqué par sa passion pour le travail.

Nous tenons à le remercier pour ses conseils et son enseignement.

Qu'il soit assuré de notre sincère gratitude.

Monsieur le Docteur GUIBAUD (M.C.A.)

Nous le remercions de nous avoir accueilli avec courtoisie et d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous l'assurons de notre profond respect.

A notre maître

Monsieur le Professeur JEUNE

Il nous a très bien accueilli dans son service et nous avons bénéficié de la richesse de son enseignement.

Il nous a confié ce sujet qui lui tient tant à coeur puisque tous les cas rapportés dans notre travail ont été suivis dans son service.

Qu'il trouve l'assurance de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur BOSCHETTI

Médecin du cadre hospitalier régional
Secrétaire général de l'association
française pour le dépistage et la
prévention des maladies métaboliques
et des handicaps de l'enfant.

A Monsieur le Docteur COTTE

*qui a mis en oeuvre et réalisé tous les
examens biologiques.*

A Monsieur le Docteur MAER

*qui suit l'évolution psychologique de
ces enfants.*

A Madame le Docteur CHOPARD

*J'éprouve pour elle sympathie et admiration.
Je la remercie de son aide efficace dans la
réalisation de ce travail, et de son accueil.*

ABREVIATIONS

=====

Acide o OHPA	: Acide orthohydroxyphénylacétique
Acide para OHPA	: Acide parahydroxyphénylacétique
Acide para OHPL	: Acide parahydroxyphényllactique
AO	: Age osseux
CE ₁₋₂	: Cours élémentaire 1ère ou 2ème année
CM ₁₋₂	: Cours moyen 1ère ou 2ème année
CP	: Cours Préparatoire
DS	: Déviation standard
EEG	: Electroencéphalogramme
IME	: Institut médico éducatif
IMP	: Institut médico professionnel
IV	: Intraveineux
PC	: Périmètre crânien
PCU	: Phénylcétonurie
PHA	: Phénylalanine
PN	: Poids de naissance
QD	: Quotient de développement
QI	: Quotient intellectuel
TYR	: Tyrosine
>	: Supérieur à ...
<	: Inférieur à ...

INTRODUCTION

=====

La Phénylcétonurie est la première aminoacidopathie identifiée et la plus fréquente, qui conduit à une arriération mentale en principe évitable par un régime restrictif en PHA.

HISTORIQUE

Cette maladie a été identifiée dès 1934 par FOLLING (22) qui parle d'oligophrénie phénylpyruvique.

En 1947 JERVIS montre qu'il s'agit d'un déficit enzymatique qui porte sur la réaction transformant la PHA en TYR.

Ce n'est qu'en 1954 que BICKEL (7) transforme l'avenir de ces enfants en démontrant qu'un régime pauvre en PHA prévient l'apparition de l'arriération mentale.

DEPISTAGE

C'est dans la région Rhône-Alpes que le dépistage systématique a été mis en oeuvre pour la première fois en FRANCE (30). Le premier cas français a été dépisté à la naissance en Décembre 1966 à la maternité de l'Hôtel Dieu à Lyon (observation n° 1).

Puis pour organiser de manière plus efficace ce dépistage, une association est créée en mars 1968 : l'ARDEME (association régionale pour le dépistage et l'étude des maladies métaboliques de l'enfant) qui intéresse 8 départements : Ain, Ardèche, Drôme, Isère, Loire, Rhône, Savoie et Haute Savoie.

Ce dépistage est actuellement généralisé pour toute la FRANCE.

En juillet 1972, la Sécurité Sociale accepte de prendre en charge le financement des examens de dépistage puis le remboursement du traitement. On ne peut que déplorer les difficultés parfois rencontrées actuellement pour obtenir la prise en charge à 100% de ce traitement : en effet le LOFENALAC utilisé dans le régime restrictif est coûteux et pose de nombreux problèmes aux familles.

1°) Le prélèvement

Il est fait à la maternité au 4ème ou 5ème jour (en effet le recueil doit être fait au minimum 48 heures après le premier repas de l'enfant). Il suffit de piquer à l'aide d'une microlance le bout du doigt ou le talon. Les gouttes de sang sont recueillies sur un papier buvard spécial mis au point par l'ARDEME avec renseignement d'état civil. Ces tests sont adressés aux laboratoires de dépistage sous simple enveloppe. Si le résultat est douteux (>60 mg/l), l'enfant est reconvoqué pour contrôle. Si le second prélèvement s'avère anormal, on dirige alors l'enfant et sa famille dans un service hospitalier spécialisé.

2°) Le dosage

On peut mesurer le taux de phénylalaninémie selon 2 méthodes :

- le test de GUTHRIE (23)

Principe : la croissance de bacillus subtilis est inhibée par la bêta 2 thiénylalanine, antagoniste de PHA dont la présence lève l'inhibition.

- la méthode fluorimétrique de MAC CAMAN et ROBINS (34)

permet le dosage de la phénylalaninémie et de la tyrosinémie. C'est la méthode actuellement utilisée à l'hôpital DEBROUSSE en raison de sa précision, de sa rapidité et de son faible prix de revient (13).

LES RESULTATS

Grâce à ce dépistage le pourcentage de nouveaux nés testés croît régulièrement (19).

Le pourcentage de dépistage dans la région Rhône-Alpes :

1969	74,5%
1970	87,18%
1971	91,1%
1972	> 95 %
1975	95,3%
1978	99,88%

Actuellement le dépistage est donc pratiquement total.

NOTRE ETUDE

Elle porte sur 28 enfants

- dont le dépistage a été fait à la naissance
- dont le traitement a été mis en route précocément.
- dont nous connaissons à peu près le devenir actuellement, c'est-à-dire qu'il s'agit d'enfants suivis régulièrement à l'hôpital Debrousse.

Nous étudierons successivement :

- 1°) un résumé clinique des 28 observations
- 2°) un rappel physiopathologique
- 3°) Les principes thérapeutiques
- 4°) La biologie avec essai de classification
- 5°) La transmission de cette maladie et le dépistage des hétérozygotes
- 6°) Les résultats scolaires psychiques etc... et leur discussion en fonction des différents paramètres.

RESUMES D' OBSERVATIONS

=====

OBSERVATION N° 1

LAM ... Carmela

Née le 16 décembre 1966 à LYON.

2ème enfant d'une fratrie de 4. Les 3 autres enfants sont normaux.

Après une grossesse normale, la naissance a lieu à terme.

PN = 2,940 kgs. Un test de Guthrie pratiqué au 5e jour puis vérifié à 2 reprises se révèle positif.

On hospitalise donc l'enfant à 54 jours. C'est une brune aux yeux bleus dont l'examen neurologique est normal, hors une agitation qui nécessite un traitement par SEDATONYL. L'EEG est normal.

Du point de vue biologique, à l'entrée :

- le taux de PHA est = 320 mg/l
- le phénistix n'est positif qu'à de rares reprises
- les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires montrent un taux élevé de PHA.
- la chromatographie des acides phénoliques urinaire montre de fortes taches d'acide oOHPA, para OHPL et la présence d'acide parahydroxymandélique.

Un régime est donc institué à base de Lofenalac associé au NIDO au 62ème jour. L'équilibre est difficile à trouver, il y a de nombreux passages en hypophénylalaninémie prolongée. La tolérance à l'âge de 1 an est comprise entre 70 et 90 mg/kg.

A 4 mois 1/2 elle est hospitalisée pour infection urinaire avec reflux. Il existe déjà un retard staturopondéral avec taille à -2,5 DS.

Le développement psychomoteur reste sensiblement normal avec QD $\simeq$ 95. Elle présente à cette époque des lésions eczématiformes des joues et du front.

L'examen neurologique pratiqué à l'âge de 1 an montre une hypertonie des membres inférieurs faisant évoquer un syndrome de LITTLE et qui nécessite une kinésithérapie. A 15 mois le QD $\approx$ 85-90 mais l'enfant est hospitalisée depuis 3 mois ; l'anorexie est majeure, associée à des vomissements, elle entraîne une longue période d'hypophénylalaninémie. On fait alors un essai de régime libre pendant un mois qui, sans améliorer l'anorexie permet une progression pondérale. L'enfant est finalement placée en maison d'enfants 6 mois.

Au cours de cette seconde année, il y a donc eu de multiples épisodes infectieux, de multiples périodes d'hypophénylalaninémie de multiples hospitalisations et placements ce qui pourrait expliquer à l'âge de 2 ans : - QD $\approx$ 50-60

- Retard staturopondéral considérable :
poids à - 1,5 DS pour une taille à - 3 DS.

L'EEG qui présentait, à l'âge de 15 mois, une importante surcharge par activités rapides est par contre sensiblement normal à 2 ans.

- A 3 ans le poids est à - 2 DS pour une taille à - 4 DS. On a l'impression de craniosynostose avec PC à - 4 DS, QD $\approx$ 66 (Borel maisonny) : la compréhension semble satisfaisante mais il y a un retard de langage (le milieu familial est bilingue), l'enfant est maladroite. Un traitement par MELLERIL améliore le comportement de l'enfant. Les épisodes infectieux restent nombreux, il y a récurrence de l'infection urinaire. Enfin, le régime n'est pas bien suivi à domicile, avec chapardages multiples.
- A 5 ans l'enfant est en maternelle, elle est active, coopérante, a de gros troubles de prononciation et un retard de langage. Des séances d'orthophonie sont nécessaires, le QD $\approx$ 57. Le développement staturo pondéral n'est pas bon avec un poids à - 2 DS pour une taille à - 4 DS. Une épreuve de charge réalisée, a une montée maximum à 200 mg/l. L'EEG montre un tracé instable avec signes irritatifs d'expression diffuse.

Une classe de perfectionnement est nécessaire à 8 ans étant donné le retard accumulé. Le régime est suivi de façon irrégulière, et on hospitalise l'enfant à l'âge de 8 ans. L'épreuve de charge pratiquée alors montre un taux de base à 66 mg/l, un maximum à 264 mg/l à la 4e heure.

L'EEG est peu modifié par la charge. On arrête le régime.

Revue 3 ans après arrêt du régime, Carmela à 12 ans, est en classe de perfectionnement, elle commence à lire mais il existe un retard de langage et des troubles de la parole. Il n'y a pas de trouble du comportement, hormis une certaine anxiété.

La puberté est commencée. L'EEG montre un tracé de repos irrégulier avec quelques activités irritatives non modifiées par la charge.

La charge, pour un taux de base à 132 mg/l atteint son maximum à 300 mg/l à la 2ème heure. La chromatographie des acides phénoliques urinaires reste par contre typique de PCU.

Actuellement âgée de 13 ans, elle est toujours en classe de Perfectionnement, les séances d'orthophonie sont toujours nécessaires ; à l'examen clinique le poids est à - 2,5 DS pour une taille à - 3 DS, il n'y a pas de lésion cutanée, la puberté débutée vers 11 ans n'est pas encore achevée (pas de règle).

En somme, cette observation peut se classer dans les phénylcétonuries atypiques en raison de la tolérance large 70-90 mg/kg. Les difficultés d'équilibration du régime ont été importantes avec de longs passages en hypophényllalaninémie, ce qui semblerait montrer la nécessité d'une vigilance encore plus importante dans ce cas pour éviter les carences. En effet, il existe un important retard staturopondéral, mais il faut noter que les parents sont de petite taille (un syndrome de TURNER a été éliminé).

Le développement psychomoteur paraissait normal dans la première année puis s'est dégradé très vite laissant place à un retard important dont l'origine n'a pu être déterminée (il existe une microcéphalie).

Après arrêt du régime, il n'y a pas d'aggravation mais l'EEG, montre un tracé irrégulier avec bouffées irritatives.

OBSERVATION N° 2

DEP ... Emmanuelle

Née le 22 avril 1968 à ANNEMASSE.

1ère enfant - 1/2 soeur. Après une grossesse normale, la naissance a eu lieu à terme PN = 3,750 kgs.

Le test de Guthrie pratiqué à 2 reprises au 8e et 21e jour s'est avéré positif.

On hospitalise donc l'enfant à 1 mois. A l'entrée, l'état clinique est bon avec réflexes archaïques présents, et bon tonus. Son développement psychomoteur et staturopondéral paraît normal.

L'EEG est normal.

Les examens biologiques pratiqués :

- PHA = 240 mg/l TYR = 13 mg/l
- Phénistix franchement positif
- Les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires montrent des taux élevés de PHA.
- La chromatographie des acides phénoliques urinaires révèle des taches importantes d'acide oOHPA, para OHPA et para OHPL caractéristique de PCU.

Un régime est donc institué au 44e jour à base de Lofenalac seul puis associé au NIDO. Il ramène les taux de PHA en 5 jours dans les zones non dangereuses mais tout au long des 2 premières années, il y a de longues périodes d'hypophénylalaninémie avec des taux très bas (<10 mg/l). La tolérance de 20-30 mg/kg dans la première année est voisine de 40 mg/kg à l'âge de 1 an. Sous ce régime, apparaît très vite une anorexie avec vomissements fréquents mais la progression staturopondérale reste voisine de + 1 DS.

A l'âge de 6 mois, le niveau psychomoteur est de 4 mois, soit un QD = 70. Mais il faut noter que l'enfant est en dehors de son milieu familial soit hospitalisée, soit en maison d'enfants.

Elle est hospitalisée à l'âge de 1 an pour tuméfaction de la jambe gauche (ostéomyélite ? Fracture négligée ?)

A cet âge le QD = 90, l'EEG est normal.

Elle est rendue à sa famille à l'âge de 2 ans : Poids et taille sont à + 1 DS. Le QD $\approx$ 75, il n'y a pas de progrès dans le langage mais l'enfant n'a été élevée qu'en milieu hospitalier.

A 4 ans, Emmanuelle est en maternelle. Le régime est tantôt suivi, tantôt abandonné ; il existe de gros problèmes familiaux, c'est une enfant opposante avec QI = 81 (TERMAN, MERRILL). Le poids est à + 1 DS pour une taille à + 1,5DS. Le tracé EEG montre quelques signes irritatifs diffus au cours de la stimulation lumineuse intermittente.

On essaie de réinstaurer un régime apportant 35 mg/kg de PHA mais tous les dosages restent supérieurs à 200 mg/l sauf si l'enfant est en milieu hospitalier.

A 6 ans, Emmanuelle suit très difficilement un cours Préparatoire. C'est une enfant instable qui a des problèmes de motricité surtout en écriture.

A 7 ans 1/2 les problèmes affectifs sont très importants avec la venue d'un "nouveau" père et d'une 1/2 soeur. Elle est très maladroite et manque de confiance en elle. On décide d'arrêter le régime, non sans pratiquer une charge en PHA auparavant : le taux de base est = 180 mg/l, il monte à 410 mg/l à la 3ème heure et le taux de base n'est retrouvé qu'à la 72ème heure.

Il y a actuellement de gros problèmes scolaires et affectifs avec orientation en IMP. Cette petite fille adopte une attitude de tristesse et d'opposition passive. Le QI = 72 (wisc) à 8 ans 10 mois. L'EEG montrant des signes irritatifs bilatéraux a fait mettre en oeuvre un traitement barbiturique.

En somme, phénylcétonurie typique pour laquelle il y eut des difficultés d'équilibration de régime, avec de longs passages en hypophénylalaninémie pendant les 2 premières années. Le niveau psychomoteur est inférieur à la

normale mais le temps d'hospitalisation ou de placement a été très long, les 2 premières années. Il n'est pas modifié par l'abandon du régime ; des signes irritatifs sont apparus à l'EEG à 9 ans et un traitement barbiturique est entrepris. Le développement statutopondéral a toujours été satisfaisant.

OBSERVATION N° 3

192 1911111111

Née le 24 janvier 1969 à SAINT ETIENNE de parents consanguins (cousins germains).

2ème enfant d'une fratrie de 2 ; 1 soeur en bonne santé.

Grossesse et accouchement normaux PN = 3,5 kgs, 18 jours avant terme. On note la présence de moelena quelques jours après la naissance. Un test de Guthrie est pratiqué au 9e jour : il est positif avec un taux supérieur à 200 mg/l.

Elle est hospitalisée à l'âge de 19 jours. L'examen clinique est entièrement normal ainsi que l'EEG.

Biologiquement - taux de PHA = 450 mg/l

- Phénistix très positif. Odeur caractéristique
- Chromatographie des acides aminés sanguins :
taux de PHA très élevé.
- Chromatographie des acides aminés urinaires normale.
- Chromatographie des acides phénoliques urinaires typique.

On met donc l'enfant au régime au 30e jour. Sous un apport initial de 22 mg/kg les taux deviennent inférieurs à 150 mg/l en 6 jours.

Un équilibre est atteint primitivement à 63 mg/kg puis nécessite encore un abaissement d'apport à 43 mg/kg.

Sous ce régime, l'enfant a un développement psychomoteur normal avec QD = 100 à 4 mois, et QD = 90 à 6 mois 1/2, EEG normal, enfin un bon développement staturopondéral. Elle est alors placée pour surveillance de son régime, en pouponnière. Elle est hospitalisée à nouveau à l'âge de 10 mois pour déshydratation secondaire à des vomissements. Le QD = 80-90 mais cette enfant vit en pouponnière. La marche est acquise à 1 an.

A l'âge de 2 ans, c'est alors une enfant obèse avec poids à + 2 DS pour une taille à - 0,5 DS, opposante ce qui influence le QD trouvé à 75. L'apport en PHA est toujours voisin de 40 mg/kg mais on note la fréquence des chutes du taux de PHA sanguin au-dessous de 20 mg/l en raison des difficultés pour faire accepter le LOFENALAC. On augmente alors l'apport à 55 mg/kg.

A noter une méningite lymphocytaire à l'âge de 2 ans 2 mois.

L'enfant est rendue à sa famille à 2 ans 3 mois.

Revue une seule fois en consultation, un mois plus tard, le régime est mal accepté et l'enfant est très agitée. Les taux de PHA sanguins sont hauts.

Hospitalisée à NICE à 3 ans 1/2, le régime n'est pas suivi et la PHA sanguine est à 258 mg/l à l'entrée. Elle commence à peine à parler QI = 65. Une tentative pour réinstituer le régime a échoué, puisque, revue simplement à l'âge de 8 ans, elle prend toujours du LOFENALAC mais tous les autres aliments sont permis. Le QI était alors toujours dans les mêmes limites.

Donc phénylcétonurie typique pour laquelle :

- l'hospitalisation a été permanente les 2 premières années ;
- le régime, suivi pendant l'hospitalisation, est ensuite mal compris et mal suivi dans la famille ;
- le développement psychomoteur, normal la première année, accuse ensuite un retard net qui s'aggrave avec l'abandon du régime dès 2 ans.

OBSERVATION N° 4

DEV... Isabelle

Née le 30 mars 1969 à VIENNE.

1ère enfant d'une fratrie de 3 dont un frère atteint, décédé à 10 mois.

Grossesse normale accouchement à terme PN = 3,2 kgs.

Un test de Guthrie pratiqué au 8e jour est positif.

Elle est hospitalisée à l'âge de 45 jours. A l'entrée, c'est une enfant blonde aux yeux bleus dont l'examen neurologique n'est pas parfait : en effet, il existe un certain degré d'hypertonie segmentaire. L'EEG est normal.

Biologiquement - taux de PHA $\simeq$ 300 mg/l

- Phénistix très très positif
- Odeur des urines typique
- Les chromatographies des acides aminés montrent une élévation de PHA
- La chromatographie des acides phénoliques urinaires est typique de PCU.

On met alors un régime, à 50 jours de vie, à base de LOFENALAC soit un apport de 33 mg/kg, qui s'équilibre ensuite pour un apport voisin de 40 mg/kg à l'âge de 1 an.

Rendue à sa famille, le climat est un peu hyperprotecteur, le niveau psychomoteur est normal avec QD = 100 à l'âge de 8 mois.

Une anorexie au LOFENALAC et des vomissements provoqués apparaissent à 18 mois. Le milieu familial devenant très tendu, un placement sera nécessaire 3 mois.

A 4 ans, l'enfant est en maternelle où elle est bien adaptée le QI = 104 (TERMAN MERRILL), l'anorexie est très importante mais la progression staturopondérale est normale. A cet âge, l'EEG accuse un pourcentage important d'activités lentes postérieures, l'apport de PHA est de 50 mg/kg.

A 4 ans 9 mois l'enfant doit être hospitalisée pour infection pulmonaire, il y a alors une hypotrophie pondérale importante (Poids à - 1 DS pour une taille à + 1 DS).

Il existe quelques écarts de régime à l'école. On profite de l'hospitalisation pour réaliser une charge en PHA : Pour un taux de base à 136 mg/l la phénylalaninémie monte à 285 mg/l à la 6e heure et revient au taux de base à la 72e heure. Le tracé EEG n'est pas modifié sous charge.

A 6 ans, le poids est normal pour une taille à - 0,5 DS c'est une enfant calme affectueuse expansive mais un peu anxieuse. Elle rentre en cours Préparatoire où elle est bonne élève, mais les écarts de régime deviennent très fréquents et on hospitalise l'enfant à 6 ans 1/2 pour bilan avant arrêt de régime.

Le QI est alors voisin de 100, il n'y a pas de trouble du comportement chez cette enfant qui reste malgré tout anxieuse. La charge pratiquée alors montre pour un taux de base à 220 mg/l, une montée à 424 mg/l à la 1ère heure. La chromatographie des acides phénoliques reste typique. L'EEG qui était normal avant, montre plusieurs décharges irritatives sous charge. On arrête cependant le régime étant donné les écarts trop fréquents.

Quelques difficultés scolaires surviennent par manque d'attention et instabilité. L'anxiété est majorée par un milieu familial non sécurisant : le père est en arrêt maladie pour dépression nerveuse, la situation financière est limitée.

A 10 ans, Isabelle va débiter un CM₂. Les résultats sont moyens, elle manque de confiance en elle mais n'a pas de trouble caractériel. La puberté n'est pas commencée. Par contre, l'EEG pratiqué montre une aggravation nette de la dysrythmie lente diffuse de repos.

Donc phénylcétonurie typique dont le régime a été bien suivi durant les 4 premières années. Le développement staturopondéral est normal. Le développement psychomoteur est normal mais il existe cependant quelques difficultés scolaires et surtout une anxiété importante.

Le régime, après des écarts de plus en plus nombreux est arrêté à 6 ans 1/2, coïncidant avec l'apparition d'anomalie à l'EEG à type de dysrythmie. Le régime aurait-il été arrêté trop tôt ?

OBSERVATION N° 5

ABB... Samir

Né le 9 juin 1969 à GIVORS.

6ème enfant d'une fratrie de 6 dont 3 autres enfants sont en bonne santé et 2 sont décédés de coqueluche à 3 ans et 6 mois.

Après une grossesse normale, l'accouchement a eu lieu à terme PN 3,7 kg. Le Guthrie au 8e jour est découvert > 200 mg/l.

L'enfant est donc hospitalisé à 16 jours. Son examen neurologique est normal. Enfant brun aux yeux bleus, le visage porte des lésions eczématisées. L'EEG est normal.

Les examens biologiques pratiqués :

- taux de PHA $\simeq 460$ mg/l TYR = 23 mg/l
- Phénistix très positif
- La chromatographie des acides aminés sanguins est normale
- Celle des acides aminés urinaires montre une trace assez importante de PHA.
- La chromatographie des acides phénoliques urinaires est typique d'une phénylcétonurie.

Le régime mis en route le 23 e jour à base de Lofenalac apporte 40-45 mg/kg mais posera toujours de gros problèmes, car il est mal compris et pratiquement non appliqué dans la famille (le père est boucher, l'enfant reçoit du LOFENALAC et en plus une ration de viande au moins par jour).

A l'âge de 3 mois, on notait un léger retard de développement avec QD $\simeq 65-70$, puis revu à l'âge de 10 mois le QD > 100 .

La marche est acquise à 12 mois. Le développement staturopondéral est normal. L'examen clinique révèle de petits signes de rachitisme.

A 3 ans, en maternelle, l'agitation est importante, le langage est pauvre mais il existe un tri-linguisme familial. On a une impression de léger retard intellectuel mais les données ne sont pas chiffrables. L'enfant a par la suite de grosses difficultés scolaires, les acquisitions sont mauvaises, la compréhension semble

bonne mais on se heurte à un mutisme scolaire qui persistera jusqu'à l'âge de 9 ans.

Par ailleurs, il existe des problèmes éducatifs car Samir est un enfant très choyé dans sa famille.

Poids et taille sont normaux.

Un EEG pratiqué à 7 ans montre un tracé instable et irrégulier, mais tout régime est abandonné depuis longtemps. A 10 ans, il est en CE₂ mais ne suit pas et est orienté en classe de Perfectionnement.

Donc, phénylcétonurie typique dont le régime n'a jamais été suivi.

La progression staturopondérale est bonne.

Le développement psychomoteur reste normal durant toute la première année puis accuse un retard avec difficultés scolaires et agitation. Un EEG pratiqué à l'âge de 7 ans montre un tracé instable et irrégulier.

OBSERVATION N° 6

STO... Laurent

Né le 31 août 1969 à EVIAN.

Premier enfant d'une fratrie de 3 : une soeur est atteinte.

Après une grossesse normale, l'accouchement a lieu 15 jours après terme PN = 3,250 kgs ; le liquide amniotique est teinté. Une infection staphylococcique en période néonatale nécessite un traitement antibiotique. Il est hospitalisé à 76 jours de vie pour un test de Guthrie > 200 mg/l au 5ème jour. L'examen clinique et neurologique est normal chez un enfant blond aux yeux bleus. Son QD est > 100 . L'EEG est normal. Les examens pratiqués alors révèlent :

- taux de PHA = 600 mg/l
- Phénistix très positif
- La chromatographie des acides phénoliques urinaires montre un aspect typique de **POU** sous charge en PHA.

Un régime est alors mis en route, à base de LOFENALAC, à 80 jours de vie apportant 50 mg/kg. La tolérance à 1 an sera de 43 mg/kg. Sous ce régime, le développement se fait normalement pendant la première année ; la marche est acquise à 12 mois. Vers 15 mois, à la suite d'une erreur de transmission de régime, il y a un ralentissement de la prise pondérale et staturale ($- 1$ DS) qui se corrigera très rapidement par augmentation de l'apport calorique et protidique.

A 4 ans, c'est un enfant turbulent, instable qui a une intelligence normale, un bon développement staturopondéral, un langage construit QI = 104.

Le régime est bien suivi. Cependant il existe quelques problèmes

familiaux au niveau du couple : la mère est un peu débordée, le père reste en dehors de la prise en charge du régime et de la maladie.

L'enfant entre en cours Préparatoire à 6 ans où l'adaptation est difficile par défaut d'attention. Il est mauvais en travaux manuels. C'est à cet âge que l'on pratique un nouveau bilan avec charge en PHA : taux de base = 188 mg/l, le taux est à 336 mg/l à la 4ème heure et le retour au taux de base à la 48ème heure. L'EEG reste normal sous charge. On arrête alors le régime. Les difficultés scolaires surviennent : il doit redoubler le CE₁. Par ailleurs le comportement est inquiétant : instabilité, agressivité, opposition et excitation permanente, on devient inquiet sur l'évolution de sa personnalité et on propose une prise en charge psychologique.

Donc phénylcétonurie typique dont le régime a été bien suivi dans l'ensemble, arrêté à 6 ans.

- Le développement staturopondéral se fait dans le canal de - 1 DS (antécédents familiaux de petite taille).
- Le développement psychomoteur est bon jusqu'à l'âge scolaire où l'enfant devient turbulent et instable avec difficultés scolaires. L'EEG reste normal même après arrêt du régime.

OBSERVATION N° 7

SAU .. Laurence

Née le 15 novembre 1969 à SAINTÉ FOY.

1ère enfant d'une fratrie de 2. Le frère n'est pas atteint. Après une prise de poids importante pendant la grossesse, l'accouchement a lieu à terme PN = 3,4 kgs. L'état à la naissance est bon, hormis la découverte d'une luxation congénitale de la hanche droite. Un test de Guthrie pratiqué au 9e jour est positif.

Hospitalisée à l'âge de 25 jours, c'est une enfant dont l'examen neurologique est normal ainsi que l'EEG.

A l'entrée : - taux de PHA = 760 mg/l

- Phénistix positif à l'état de traces
- La chromatographie des acides aminés sanguins montre une hyperphénylalaninémie très importante et une nette augmentation de la Leucine, Isoleucine et Valine.
- La chromatographie des acides aminés urinaires montre un spot important de PHA.
- La chromatographie des acides phénoliques urinaires est typique de PCU.

Un régime est institué à 27 jours mais sera gêné par la survenue d'une diarrhée importante. La tolérance à 1 an est voisine de 35 mg/kg. Dès l'âge de 1 an, le régime devient très difficile chez une enfant anorexique qui présente par ailleurs des épisodes infectieux à répétition. Son QD = 110.

La coopération familiale est très irrégulière et l'on peut considérer que le comportement maternel est tel que le régime a été abandonné à l'âge de 1 an. Cependant le développement psychomoteur est tout à fait normal. A 2 ans 1/2 il existe un important retard de langage avec troubles de prononciation. Le QI = 81.

Le régime est très mal suivi, le Lofenalac mal accepté et tous les taux sanguins de PHA sont supérieurs à 200 mg/l.

A 4 ans, c'est une enfant obèse (Poids à + 2 DS) qui a un très gros appétit et fait beaucoup d'écarts. Elle est alors revue très irrégulièrement. En cours Préparatoire à 7 ans, elle ne suit pas; il existe des difficultés relationnelles, un retard de langage, une labilité de l'attention. Le QI = 90 (TERMAN MERRILL). Elle passe l'année suivante en classe de Perfectionnement. Le régime est beaucoup élargi après un essai de remise au régime à 7 ans.

Les problèmes caractériels surviennent ainsi qu'une boulimie responsable de l'obésité. Le QI = 75 (Wisc) à 8 ans 1/2. L'EEG montre sur un rythme de fond instable des activités lentes postérieures et des aspects dysrythmiques diffus prédominants à gauche.

Phénylcétonurie typique dont le régime est suivi avec irrégularités, marqué par de nombreux écarts dès l'âge de 1 an et arrêté à 3 ans.

Le développement staturopondéral, compris entre la normale et - 1 DS pendant les 2 premières années, montre une obésité dès l'âge de 4 ans 1/2. Le développement psychomoteur normal jusqu'à 2 ans est ensuite marqué par retard de langage, retard scolaire et problèmes caractériels. L'EEG pratiqué à 6 ans montre un tracé instable avec aspects dysrythmiques.

OBSERVATION N° 8

CHA... Rémy

Né le 18 décembre 1969 à CHAGNY.

7ème enfant d'une fratrie de 8 (a aussi 4 demi-frères) : 6 autres enfants ont un développement normal, une soeur est décédée à la naissance , porteuse d'un bec de lièvre.

Après une grossesse normale, l'accouchement a lieu à terme
PN = 3,790 kgs. Le Guthrie est trouvé positif au 8e jour de vie, vérifié à l'âge de 2 mois il est = 300 mg/l.

Il est hospitalisé à l'âge de 71 jours. A l'entrée, c'est un enfant qui porte des lésions eczématiformes sur les joues, l'examen clinique et neurologique est normal. L'EEG met en évidence des signes irritatifs bilatéraux.

Biologiquement : - le taux de PHA = 610 mg/l

- le phénistix est très positif, l'odeur des urines est caractéristique
- la chromatographie des acides aminés montre une hyperphénylalaninémie mais simplement une légère aminoacidurie globale.
- la chromatographie des acides phénoliques urinaire est typique de PCU.

Un régime est institué à 2 mois 1/2.
entraînera de longues périodes d'hypophénylalaninémie et se stabilisera pour un apport de 45-50 mg/kg. L'EEG se normalise, son développement psychomoteur est bon mais l'enfant est placé en maison d'enfants en raison des difficultés de régime. Revenu en famille à 13 mois, son niveau psychomoteur est voisin de 11. 12 mois mais il y a eu de longs séjours en hôpitaux. La tolérance à l'âge de 1 an est de 44 mg/kg.

Un an plus tard, c'est un enfant agité turbulent, instable opposant dont le QD = 110 (BRUNET LEZINE) avec troubles de prononciation. Le régime n'est suivi que de très loin. Un traitement barbiturique, institué à la suite de la découverte de signes épileptogènes à l'EEG, est spontanément arrêté au bout de 2 mois. Le développement staturopondéral est entièrement normal.

A 5 ans 1/2 l'enfant est à nouveau hospitalisé pour épreuve de charge avant arrêt de régime, les écarts étant trop fréquents. Cette épreuve révèle pour un taux de base à 310 mg/l, un maximum à la 4ème heure à 450 mg/l et un retour au taux de base à la 21ème heure. L'EEG reste sensiblement normal durant cette charge. Du point de vue comportement, c'est un enfant irritable anxieux, plutôt agressif vis-à-vis de son entourage ; en maternelle, sa mémoire est déficiente, il existe des troubles du langage, il a par contre un certain attrait pour les activités manuelles où il est particulièrement habile. Son QI est = 91 (TERMAN MERRILL) il ne suit plus aucun régime.

Revu à 7 ans 2 mois son QI est de 74 ; après redoublement du cours préparatoire l'enfant ne sait lire que quelques mots, on envisage une classe de Perfectionnement pour cet enfant qui reste agressif et très agité. A l'examen clinique, les réflexes ostéo-tendineux sont très vifs avec ébauche de trépidation. L'EEG montre des aspects suspects après hyperpnée. Dès lors l'enfant ne se présente plus en consultation.

En somme PCU typique dont le régime n'a été bien suivi qu'au cours de l'hospitalisation (1ère année). Le développement staturopondéral est satisfaisant (Poids normal pour taille à - 1 DS). Le développement psychomoteur, normal jusqu'à 3 ans est actuellement perturbé avec agitation importante, gros retard scolaire et un EEG perturbé.

OBSERVATION N° 9

GAG... Jean-Pierre

Né le 23 Octobre 1970 à Aix les Bains.

1er enfant d'une mère célibataire.

Grossesse normale. Accouchement à terme PN 3 kgs avec légère cyanose (Apgar à 9).

Un test de Guthrie, vérifié, montre un taux de PHA > 200 mg/l.

Hospitalisé dans le service à 38 jours après un court séjour à Chambéry où la PHA = 112 mg/l (TYR = 2,2 mg/l).

A l'entrée bon examen neurologique avec tonus discrètement exagéré. L'EEG montre des signes irritatifs bilatéraux.

Biologiquement - les dosages de PHA restent voisins de 200 mg/l

- une épreuve de charge a été pratiquée et n'a montré qu'une ascension des taux assez modérée : au départ à 216 mg/l elle monte à 324 mg/l à la 2ème heure
- Phénistix négatif ou traces
- La chromatographie des acides phénoliques urinaires n'est pas typique : elle évoque la phénylcétonurie après la charge per os.

On institue alors un lait pauvre en protides (SMA) et un traitement d'épreuve par la FOLDINE qui a tendance à faire diminuer les taux PHA ($\simeq 100$ mg/l). Au cours de cette hospitalisation, l'enfant a présenté une hernie inguinale étranglée... Au réveil, il a présenté un accident respiratoire nécessitant une intubation. L'EEG par contre est normalisé à 2 mois. A l'âge de 4 mois son QD $\simeq 100$.

A l'âge de 11 mois, l'enfant présente un léger retard du développement psychomoteur QD $\simeq 85$ alors que l'enfant vit en pouponnière. La tolérance en PHA est grande : 71 mg/kg.

Revu ensuite à 21 mois, l'enfant ayant retrouvé son milieu familial le QD $\simeq 100$, le développement staturopondéral est normal.

A l'âge de 2 ans, l'enfant est placé en nourrice et le régime est abandonné pendant 3 mois sans conséquence sur le développement

psychomoteur. Vers 4 ans alors que le régime est bien suivi, on note un retard de langage avec trouble de prononciation. Par ailleurs c'est un enfant instable avec $QD \approx 77$, mais un conflit mère nourrice peut l'expliquer. Un premier essai d'élargissement du régime est fait à 4 ans 8 mois qui n'entraîne pas une montée des taux de PHA au-dessus de 180 mg/l.

Le régime est totalement arrêté à 5 ans 8 mois, les taux de PHA restent < 130 mg/l. L'EEG qui avait montré auparavant des aspects dysrythmiques, est normalisé. Malheureusement, il existe un érévrement et une instabilité, des troubles du langage nécessitant des séances d'orthophonie, et des difficultés scolaires : après un essai de cours Préparatoire, Jean-Pierre est en classe de Perfectionnement ; le niveau psychomoteur est évalué à 5 ans 1/2 pour âge réel de 7 ans 4 mois.

Il s'agit donc d'une phénylcétonurie atypique pour lequel le régime a été dans l'ensemble bien suivi. La progression staturopondérale est normale. Par contre, il existe un retard du développement psychomoteur ou plusieurs facteurs sont intriqués : accident d'anesthésie, nombreux séjours en pouponnière, enfin placement en nourrice. Actuellement c'est un enfant instable avec retard scolaire, troubles du langage. L'EEG est cependant normal.

OBSERVATION N° 10

SAR... Philippe

Né le 17 décembre 1970 à MOULINS.

3ème enfant d'une fratrie de 3 : les 2 soeurs ne sont pas atteintes

Grossesse et accouchement se sont déroulés normalement

PN = 4,390 kgs.

Un test de Guthrie pratiqué à 6 jours de vie est supérieur à

200 mg/l. Vérifié à l'âge de 1 mois, le taux de PHA atteint

540 mg/l avec un taux de tyrosine normal.

Hospitalisé à 37 jours, l'enfant est blond aux yeux clairs, il présente un eczéma des joues ; à l'examen neurologique il existe

une indiscutable hypertonie prédominante aux membres supérieurs avec flexion permanente des mains et des doigts qui nécessitera la

pose d'attelles et une kinésithérapie. Par ailleurs, pli palmaire unique à droite. L'EEG est normal.

Le diagnostic est confirmé par :

- taux de PHA = 510 mg/l
- Phénistix très positif
- Les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires montrent des taux très augmentés de PHA.
- La chromatographie des acides phénoliques montre des taches massives d'qc o OHPA paraOHPA et paraOPHL.

Un régime est donc mis en route à base de Lofenalac au 40e jour d'abord seul puis associé au NIDO.

La tolérance en PHA à l'âge de 1 an est voisine de 30 mg/kg.

Sous ce régime, le développement psychomoteur est normal.

A l'examen clinique, les rétractions tendineuses ont disparu.

A l'âge de 1 an, l'examen neurologique est normal, le poids est à + 0,4 DS pour une taille à - 1 DS. L'EEG est normal. Dans la seconde année, l'enfant devient capricieux, est très énervé malgré des taux de PHA corrects. On évoque la possibilité de troubles caractériels. La marche est acquise à l'âge de 20 mois ; il existe un retard de langage.

A 3 ans, Philippe rentre en maternelle. Poids à + 1 DS pour taille à - 1 DS. Les épisodes infectieux rhinopharyngés sont fréquents. Les difficultés de langage persistent avec troubles de la prononciation. Le comportement alimentaire est perturbé puisque l'enfant commence à manger à la cuillère à 3 ans 1/2, l'appétit est capricieux, crises d'opposition vis-à-vis du régime deviennent majeures. Tous les taux de PHA sanguins sont trop hauts dès la 3ème année en raison des nombreux écarts.

Vers 7 ans Philippe est entré en cours Préparatoire. Il a bénéficié de séances d'orthophonie et de séances de psychomotricité mais il persiste une maladresse dans les mouvements fins. C'est un enfant agité hyperémotif.

Le régime est de plus en plus élargi en raison des écarts.

Une épreuve de charge est alors réalisée : pour un taux de base à 146 mg/l le pic est maximum à 260 à la 6ème heure et retourne au taux de base à la 24ème heure. L'EEG qui montrait au repos de rares activités dysrythmiques à la stimulation lumineuse intermittente, révèle une sensibilité trop marquée à l'hyperpnée sous charge.

Le régime devient totalement libre à 7 ans 1/2.

Après avoir redoublé le cours préparatoire, les acquisitions ne sont pas suffisantes et l'enfant doit passer en classe de perfectionnement. Depuis l'arrêt du régime, il présente des accès de boulimie entraînant des vomissements. Il existe des troubles du comportement : enfant opposant difficile et craintif qui a désormais une bonne habileté manuelle ; il ne sait pas lire à 8 ans 1/2. Enfin, l'EEG reste normal.

Donc, il s'agit d'un cas de phénylcétonurie typique.

Le régime a été correctement suivi jusqu'à l'entrée en maternelle. seulement. Cependant avec un recul de 8 ans 1/2 on note :

- des troubles caractériels : enfant opposant anxieux agité
- des troubles de la psychomotricité fine : maladresse
- un retard scolaire puisque Philippe est orienté en classe de Perfectionnement et ne sait pas lire à 8 ans 1/2.

Le régime est totalement arrêté à 7 ans 1/2, sans modification de l'EEG. Un taux PHA pratiqué après arrêt est = 310 mg/l.

OBSERVATION N° 11

COT... Xavier

Né le 14 février 1971 à OULLINS.

Premier enfant d'une fratrie de 2 : la soeur est atteinte.

La grossesse s'est accompagnée d'une hypertension. L'accouchement a eu lieu à terme PN = 3,950 kgs.

Un test de Guthrie pratiqué en période néonatale montre un taux de PHA > 250 mg/l.

Hospitalisé à 18 jours, c'est un enfant énervé qui nécessitera un traitement par SEDATONYL ; le regard est peu vif, le cri n'est pas franc, la main droite est constamment en flexion. L'EEG montre de rares signes irritatifs diffus à la somnolence.

Biologiquement - le taux sanguin de PHA est à 195 mg/l et monte au maximum à 348 mg/l

- le phénistix est négatif
- la chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires montre une augmentation de PHA
- la chromatographie des acides phénoliques urinaires est de type PCU
- l'épreuve de charge orale montre un taux de base à 172 mg/l, et un maximum à 292 mg/l à la 4ème heure.
- Une charge intraveineuse, pour un taux de base à 348 mg/l monte à 372 mg/l en 20 minutes alors que le taux de TYROSINE n'est pas modifié. Le phénistix devient douteux à la 24ème heure. Un régime à base de lait pauvre en protides (SMA) est mis en route au 25e jour ramenant ainsi les taux sanguins entre 110 et 160 mg/l.

Sous ce régime, correctement suivi, l'enfant a un examen neurologique normalisé alors que l'EEG, montrant des signes irritatifs, fait mettre en oeuvre un traitement par DEPAKINE.

A 9 mois, un essai d'introduction du lait de vache échoue car provoque une remontée des taux. La tolérance en PHA reste cependant large puisqu'elle est de 130 mg/kg à l'âge de 1 an.

Le développement psychomoteur est normal, en dehors d'une certaine agitation ; la marche est acquise à 13 mois. Le QD = 105 à 19 mois. L'EEG est normalisé à 7 mois et on arrête le traitement barbiturique à 1 an.

A 2 ans 8 mois, c'est un enfant capricieux, instable et un peu agité avec QD = 91 (BRUNET-LEZINE) probablement sous estimé en raison d'une hyperthermie au moment des tests. Le langage est cependant pauvre.

Il rentre en maternelle à 3 ans. C'est un enfant hyperémotif anxieux quelquefois opposant, qui aime les jeux solitaires.

On note une petite maladresse manuelle.

Le QI = 102 (TERMAN MERRILL) à 4 ans. On le soumet à cet âge à un régime libre et tous les taux de PHA restent < 150 mg/l.

Entré en cours Préparatoire à 6 ans, il suit moyennement, gêné par sa lenteur et sa timidité, il devient un peu paresseux.

A 8 ans, il va débiter un CE₂, il écrit mal et l'orthographe est incertaine, la lecture est annoncée.

Il s'agit donc d'une hyperphénylalaninémie sans phénylcétonurie. La tolérance en PHA est très large. Sous un simple régime hypoprotidique, Xavier a un développement psychomoteur normal mais on remarque pourtant une certaine agitation, une anxiété, et quelques difficultés scolaires notamment dans l'apprentissage de la lecture et de l'écriture.

OBSERVATION N° 12

PEU... Marie-Pierre

Née le 12 mai 1971 à SAINT PRIEST.

7ème enfant d'une fratrie de 7 dont 2 sont décédés (l'un de cause accidentelle, l'autre de cause inconnue).

Naissance à terme, PN = 3,040 kgs.

Le test de Guthrie pratiqué à 7 jours montre un taux voisin de 200 mg/l.

Elle est hospitalisée à 41 jours de vie. L'examen neurologique est normal ainsi que le niveau psychomoteur et l'EEG.

Biologiquement - le taux de PHA est à 750 mg/l

- le phénistix est très positif
- la chromatographie des acides aminés montre une forte augmentation de la PHA dans le sang ainsi qu'une augmentation de la VALINE alors qu'elle est normale dans les urines
- la chromatographie des acides phénoliques urinaires montre des taches importantes d'acide oOHPA paraOHPA et paraOHPL.

La mise en route du régime a lieu au 42ème jour à base de Lofenalac associé au Nqiva ; après des difficultés d'équilibration, les taux sont compris dans les zones acceptables pour un apport de 45 mg/kg. Sous ce régime bien accepté et grâce à une famille coopérante, le développement psychomoteur est excellent durant les 2 premières années, ainsi que l'EEG.

A 2 ans 1/2 Marie-Pierre présente une infection urinaire avec reflux bilatéral responsable d'une hyperphénylalaninémie.

A 3 ans, on commence à noter un retard de langage, l'enfant ne fait pas de phrase. Le QD = 100.

Dès l'âge de 4 ans, il y aura des écarts de régime il n'y a pas de trouble du comportement. Le retard de langage et les troubles d'articulation sont améliorés par des séances d'orthophonie mais en cours préparatoire à l'âge de 6 ans, il persiste encore une dyslexie et dysorthographe. C'est une enfant par ailleurs très sociable et peu attentive en classe.

Revue à l'âge de 7 ans le $QI \simeq 91$ (T.M.), elle doit redoubler le cours préparatoire, les séances d'orthophonie sont encore nécessaires.

On pratique une charge orale en PHA pour essai d'élargissement de régime : pour un taux de base = 170 mg/l un pic est atteint à la 4ème heure = 277 mg/l. La chromatographie des acides phénoliques, typique de phénylcétonurie n'est pas modifiée sous charge. L'EEG montre une petite instabilité de repos avec, sous charge, une discrète exagération des activités lentes postérieures..

Le développement staturopondéral a toujours été excellent avec une taille entre la moyenne et - 0,5 DS et un poids entre + 0,5 et + 1,5 DS.

Le régime est totalement élargi en juillet 78 (7 ans 2 mois). Un taux de PHA 2 mois plus tard est = 264 mg/l.

En somme, Phénylcétonurie typique dont le régime a été bien suivi grâce à une famille coopérante.

Le développement staturopondéral est normal

le développement psychomoteur est sensiblement normal mais on note des difficultés scolaires portant sur la lecture, l'écriture et la prononciation.

Il est encore trop tôt pour juger des résultats après arrêt du régime.

OBSERVATION N° 13

GRO... Lionel

Né le 16 décembre 1971 à CHAMBERY.

2ème enfant d'une fratrie de 2. 1 soeur au développement normal.

La grossesse s'est déroulée normalement. La naissance a eu lieu à terme - PN = 3,950 kgs.

Le Guthrie est trouvé positif au 8e jour.

Il est donc hospitalisé à 26 jours. C'est un enfant blond aux yeux bleus qui, à l'examen neurologique montre une hypertonie des membres inférieurs, un regard un peu vague avec tendance au coucher de soleil. Son énervement important nécessite un traitement par SEDATONYL.

L'EEG est normal.

D'autre part il existe des vomissements fréquents qui ne s'expliqueront que par une plicature gastrique.

Du point de vue biologique, à l'entrée, la PHA est à 640 mg/l

- le Phénistix est très positif
- la chromatographie des acides aminés sanguins montre un taux très important de PHA alors que la chromatographie des acides aminés urinaires est sensiblement normale malgré une légère augmentation de la Proline.
- la chromatographie des acides phénoliques montre de fortes taches d'acide oOHPA, paraOHPA et paraOHPL, typique de phénylcétonurie.

Ce régime mis en route le 29ème jour, apportant 25 mg/kg ramène les taux < 150 mg/l en 7 jours puis se stabilisera pour un apport voisin de 40 mg/kg.

Le développement n'est pas parfait dans la 1ère année puisqu'il existe un léger retard de développement psychomoteur vers 3-4 mois, l'hypertonie des membres inférieurs nécessite une kinésithérapie.

A l'âge de 15 mois les taux de PHA sont hauts mais le régime n'apporte pas assez de protéines. On réduit alors l'apport en PHA en augmentant l'apport protéique pour équilibrer à nouveau les taux.

Il existe un retard de développement psychomoteur avec QD voisin de 80. L'EEG reste normal.

A 2 ans, la taille est normale pour un poids à + 0,5 DS.

Il existe un retard d'AO : $13,2 \pm 5,4$ pour âge chronologique de 25 mois).

Le QD $\simeq 65$ mais les tests ont été pratiqués dans de mauvaises conditions. Une épreuve de charge réalisée alors montre pour un taux de base à 140 mg/l une montée maximum à 330 mg/l à 1 heure.

A 4 ans, Lionel est en maternelle, le QI $\simeq 98$ (T.M.) on ne remarque qu'une maladresse, et de petits défauts de prononciation. L'examen clinique révèle un développement staturo pondéral dans le canal de + 2 DS. L'AO est normal mais il existe déjà des écarts fréquents de régime. De plus, dès ce moment, l'enfant souffre de sinusite chronique, ce qui majore les taux de PHA notamment la dernière année du régime. Du point de vue neurologique, les réflexes ostéotendineux sont très vifs parfois polycinétiques.

Enfin, l'EEG se montre alors un peu irrégulier. Il n'y a pas de problème de langage ni d'habileté manuelle.

En cours préparatoire à 6 ans, Lionel suit bien mais le régime est mal accepté et très mal suivi. On pratique alors une épreuve de charge qui montre un taux de base à 197 mg/l, une montée maximum à 396 mg/l à 1 heure. L'EEG normal avant la charge, met en évidence des bouffées irritatives d'expression diffuse sous charge. Devant les difficultés de réalisation le régime est totalement abandonné.

Après avoir redoublé le cours Préparatoire, Lionel est en CE₁ à 7 ans 1/2, il a des difficultés surtout en calcul. C'est un enfant hyperémotif qui a une compréhension lente et peu sûre.

L'examen clinique est normal sans signe cerebelleux, les réflexes sont symétriques. L'EEG montre une brève bouffée irritative. Poids et taille sont à + 2 DS.

Donc, il s'agit d'une phénylcétonurie typique. Le régime bien appliqué grâce à une famille coopérante, s'est révélé carencé en protides au cours de la 2ème année mais après correction a permis une bonne progression staturopondérale.

Le développement psychomoteur est normal puisque l'enfant suit une scolarité classique non sans quelques difficultés en calcul.

La réalisation du régime devenant de plus en plus difficile, il est abandonné à 7 ans 1/2. L'EEG montre depuis des bouffées irritatives. Le pronostic peut donc encore être réservé. Le régime aurait-il été arrêté trop tôt ?

OBSERVATION N° 14

HEN... Valérie

Née le 4 août 1972 à ANNECY.

Première enfant d'une fratrie de 2 : une soeur n'est pas atteinte. Grossesse normale ; la naissance a eu lieu à 8 mois de grossesse PN = 2,4 kgs. L'enfant est hospitalisée pour prématurité à ANNECY durant 20 jours.

Elle est adressée dans le service à 56 jours à la suite de 3 résultats de Guthrie supérieurs à 120 mg/l au cours du premier mois. C'est une enfant blonde aux yeux bleus. Taille et poids sont à - 1,5 DS. L'examen neurologique est normal ainsi que le niveau psychomoteur et l'EEG.

Dans le service :

- le taux sanguin de PHA est = 232 mg/l avec Tyrosine = 13 mg/l
- le phénistix est négatif
- la chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires montrent une élévation de PHA
- la chromatographie des acides phénoliques urinaires montre de fortes taches d'acide oHPA, paraOHPL, paraOHPA.

On met alors l'enfant sous un simple régime hypoprotidique par lait SMA et on pratique une charge orale en PHA : pour un taux de base à 170 mg/l, le maximum est atteint à la 4ème heure (320 mg/l). Le phénistix reste négatif.

A 2 mois 1/2 devant des taux sanguins de PHA compris entre 200 et 250 mg/l, l'enfant est mise au régime associant LOFENALAC et SMA soit un apport de 90 mg/kg puis 70 mg/kg. Dès l'âge de 6 mois, l'appétit devient très capricieux.

Revue à 1 an 4 mois, Valérie a un bon développement staturopondéral (Poids à + 0,5 DS pour taille à + 1 DS), un bon niveau psychomoteur avec marche acquise à 13 mois, un petit retard d'âge osseux (10 mois pour un âge chronologique de 16 mois). La tolérance actuelle n'est que de 45 à 50 mg/kg.

Une nouvelle charge orale en PHA est pratiquée ; pour un taux de base à 126 mg/l la montée maximum est à 380 mg/l à la 4ème heure et le taux de base est retrouvé à la 72ème heure. L'EEG reste normal sous charge.

A 2ans 3 mois c'est une enfant calme avec un bon développement psychomoteur QD > 100. L'âge osseux est de 22 mois pour un âge chronologique de 27 mois. Le régime est très bien suivi, les taux de PHA sont compris entre 70 et 125 mg/l.

Un an plus tard, le poids est à + 1 DS pour une taille à + 1 DS, le QI = 110 (TERMAN MERRILL) malgré une labilité de l'attention et une petite maladresse.

Elle rentre en maternelle à l'âge de 4 ans puis au cours préparatoire à 6 ans où elle obtient d'excellents résultats QI = 104 (TERMAN MERRILL). Petites difficultés à fixer son attention.

L'âge osseux accuse toujours un léger retard puisqu'il est à 54 mois pour un âge chronologique de 72 mois. L'Aminogran a remplacé le Lofenalac puis Valérie est mise au régime libre à 6 ans 9 mois. Une épreuve de charge réalisée à 7 ans (3 mois après arrêt du régime) montre

- { - taux de base 170 mg/l
- { - maximum 348 mg/l à la 1ère heure
- { - Retour au taux de base à la 24ème heure

La tyrosine par contre, accuse une augmentation puisque à 10 mg/l au temps 0 elle passe à 23 mg/l à 1 heure.

Donc, les taux de PHA n'ont été que modérément élevés nécessitant un régime assez large, bien appliqué grâce à une famille coopérante. Le développement psychomoteur est excellent avec bons résultats scolaires.

Le régime arrêté à 6 ans 9 mois ne s'est accompagné d'aucune modification ni du comportement ni de l'EEG. Par contre la charge en PHA réalisée après arrêt du régime est difficilement interprétable : les taux de PHA ne s'élèvent que modérément, par contre il y a ascension des taux de Tyrosine.

On classera cependant cette observation dans les PCU atypiques.

OBSERVATION N° 15

STO... Véronique

Née le 10 août 1972 à EVIAN

2ème enfant d'une fratrie de 3 : 1 frère est phénylcétonurique traité

Après une grossesse normale, l'accouchement a eu lieu à terme PN = 3,3 kgs. Le test de Guthrie est trouvé voisin de 200 mg/l Hospitalisée à l'âge de 7 jours, l'examen clinique est normal, Véronique est blonde aux yeux bleus, sans anomalie cutanée.

L'EEG montre de très minimes signes irritatifs à gauche.

- le taux sanguin de PHA à l'entrée est = 550 mg/l
- le Phénistix est positif
- la chromatographie des acides aminés sanguins montre un taux très élevé de PHA.
- la chromatographie des acides phénoliques urinaires est typique de PCU avec de fortes taches d'acide oOHPA, paraOHPA et paraOHPL.

On met alors en route un régime au 8ème jour, à base de LOFENALAC + NATIVA soit un apport voisin de 50 mg/kg.

A l'âge de 8 mois 1/2 Véronique présente une période d'hypophénylalaninémie due à un régime mal appliqué. Il y a alors retard statutopondéral (Poids à - 1,5 DS pour taille à - 2,5 DS) qui se corrigera grâce à l'augmentation d'apport calorique et de PHA.

Le développement psychomoteur reste excellent avec QD = 104 à 2 ans 2 mois. L'EEG est normal.

Dès 2 ans 1/2 le Lofenalac est mal accepté, les chapardages deviennent fréquents, nécessitant une nouvelle hospitalisation. Le bilan pratiqué alors :

- légère obésité Poids normal (13,4 kgs) pour taille à - 1 DS (88 cms)
- très bon développement psychomoteur
- La charge en PHA montre pour un taux de base = 180 mg/l un maximum à 332 mg/l à la 4ème heure et retour au

taux de base à la 48ème heure.

Au décours de cette hospitalisation, on introduit l'AMINOGRAN pour essayer de résoudre les problèmes alimentaires.

Elle entre en maternelle à 3 ans où l'adaptation est difficile pour une enfant très timide. A la maison par contre, c'est une enfant opposante et capricieuse ; les problèmes alimentaires réapparaissent.

Un bilan pratiqué à l'âge de 4 ans révèle :

- une taille à - 1 DS pour un poids normal
- un retard de l'âge osseux : $24,1 \pm 6,5$ mois pour un âge chronologique de 50 mois.
- une discrète ostéoporose des membres inférieurs.
- tous les taux sanguins de PHA sont > 150 mg/l en raison des très nombreux écarts.

Dès lors, le régime devient très fantaisiste, les parts ne sont pas pesées, les chapardages sont multiples. La famille est "lassée" d'un tel régime déjà suivi par le grand frère. La mère est débordée, et le père ne partage pas du tout ces soucis.

Il y a pas de trouble du comportement ni du langage, le graphisme est correct. Le QI = 90 (TERMAN MERRILL) à 5 ans, l'EEG est normal.

L'enfant entre en cours Préparatoire à 6 ans, le régime est totalement arrêté.

Donc Véronique présente une PCU typique traitée très précocément à 9 jours. Le régime suivi avec une coopération moyenne subit précocément des écarts. L'évolution est cependant bonne, l'enfant semble capable de suivre une scolarité normale. Le régime est totalement arrêté à 6 ans.

OBSERVATION N° 16

MAU... Mélaine

Née le 27 septembre 1972 à ROMANS.

Première enfant d'une fratrie de 2. Le frère n'est pas atteint

La grossesse s'est déroulée normalement. La naissance

a eu lieu à terme, par le siège PN = 3,7 kgs.

Hospitalisée à l'âge de 31 jours, l'examen neurologique est parfaitement normal ainsi que l'EEG chez une petite fille aux cheveux châtain.

{ Le taux sanguin de PHA à l'entrée est = 580 mg/l

{ Le phénistix est positif

{ La chromatographie des acides phénoliques urinaires montre une très forte tache d'acide oOHPA, typique de PCU.

Le régime est mis en route au 33ème jour à base de LOFENALAC associé au SMA. Après quelques difficultés d'équilibration, les taux de PHA restent compris entre 50 et 150 mg/l pour un apport de 60 mg/kg.

A l'âge de 1 an, sous un régime bien suivi, le niveau psychomoteur est normal de même que le développement staturopondéral (taille normale pour un poids à + 1 DS). La tolérance est de 50 mg/kg.

Elle entre en maternelle à 3 ans. L'adaptation scolaire est bonne. Il n'y a pas de trouble du comportement, le langage est bien construit, la prononciation non parfaite, l'habileté manuelle est bonne.

A son entrée en cours Préparatoire à 6 ans, son QI est évalué à 105 (TERMAN MERRILL) chez une enfant timide mais coopérante. Le régime est suivi d'assez loin. L'EEG révèle une maturation normale mais quelques réponses à la lumière incitent à maintenir la surveillance.

Revue en fin de cours Préparatoire, les problèmes scolaires apparaissent puisque l'enfant doit redoubler sa classe.

Donc, cas de phénylcétonurie typique pour laquelle le régime est bien conduit. Les résultats du développement staturopondéral et psychomoteur semblaient bons. Malheureusement surviennent des problèmes scolaires. Enfin l'EEG n'encourage pas à arrêter le régime pour l'instant.

OBSERVATION N° 17

SEL... Karim

Né le 16 Octobre 1972 à CHAMBERY.

3ème enfant d'une fratrie de 3. Les 2 autres enfants sont normaux.

La grossesse a été normale, l'accouchement a eu lieu à terme PN = 3,440 kgs.

Le test de Guthrie pratiqué en période néonatale montre un taux > 200 mg/l.

Il est hospitalisé à 18 jours. L'examen neurologique est alors normal ainsi que l'EEG.

Les investigations biologiques montrent un

- taux de PHA à 360 mg/l
- un phénistix négatif
- la chromatographie des acides phénoliques urinaires montre des taches marquées d'acide paraOHPA et o OHPA.

Le régime institué au 23ème jour, est difficile à équilibrer et après des périodes d'hypophénylalaninémie puis hyper un équilibre sera atteint pour un apport voisin de 55 mg/kg. La tolérance à 1 an est d'environ 30 mg/kg PHA.

Rendu à sa famille, le régime est mal appliqué, difficile à maintenir mais le développement psychomoteur reste normal de même que le développement staturopondéral.

A 2 ans, le langage est peu développé mais il existe un bilinguisme familial, l'habileté manuelle est bonne, le QD $\simeq 90.100$ (BRUNET-LEZINE).

A 2 ans et 2 mois apparaît un diabète insulino dépendant. Dès lors, les difficultés deviennent majeures pour équilibrer, le diabète d'une part, le régime pauvre en PHA d'autre part pour lequel seront commis beaucoup d'écarts.

Revu à l'âge de 4 ans son intelligence est normale il n'y a pas de trouble caractériel mais l'enfant ne se présente plus ensuite aux consultations.

Donc, problème difficile car Karim présente une phénylcétonurie typique associée à un diabète insulino-dépendant qui s'est révélé à 2 ans. Le régime pauvre en PHA est difficile à maintenir et ce problème devient mineur vis-à-vis du diabète. L'enfant a été revu en consultation à 4 ans pour la dernière fois, l'intelligence semble normale sans trouble caractériel. Le développement staturopondéral est très bon.

OBSERVATION N° 18

CLO... Françoise

Née le 5 Décembre 1972 à LYON.

Première enfant d'une fratrie de 2. On note dans les antécédents héréditaires, un cousin germain qui présente une PCU typique.

Pendant la grossesse, la mère a été soignée par corticoïdes pour une sarcoïdose. L'accouchement a eu lieu au 8ème mois PN = 2,840 kgs.

Elle est hospitalisée à 53 jours de vie pour un test de Guthrie douteux, voisin de 200 mg/l à 37 jours. L'examen clinique est normal à part une persistance un peu prolongée des réflexes archaïques et un érythème fessier récidivant. L'EEG est normal.

L'enquête diagnostique montre :

- un taux de PHA sanguin entre 200 et 280 mg/l
- le phénistix est négatif
- la chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires montrent une élévation de PHA.
- la chromatographie des acides phénoliques urinaires montre des taches importantes d'acide oOHPA, paraOHPL donc est de type PCU.
- Une charge en PHA est réalisée : pour un taux de base à 200 mg/l, le maximum est de 272 mg/l seulement à la 4ème heure et rejoint le taux de base à la 21ème heure.

Le phénistix se positive sous charge.

Devant ces résultats, un régime pauvre en protides, par lait humanisé est institué à l'âge de 2 mois, soit un apport voisin de 90 mg/kg puis diminué à 80 mg/kg devant des taux de PHA trop hauts.

L'état clinique est excellent et on effectue à nouveau une charge en PHA à l'âge de 9 mois. Le taux de base est de 108 mg/l. Le maximum atteint à la 4ème heure est = 300 mg/l

avec un phénistix qui se positive ; le taux de base est de nouveau atteint à la 48ème heure.

A l'âge de 1 an la tolérance en PHA est de 60 mg/kg ; on est frappé par un faciès cushingoïde malgré un appétit capricieux. Le reste de l'examen est normal. Son QD est égal à 104.105 (BRUNET LEZINE) à l'âge de 26 mois, le langage est bien développé, l'habileté manuelle est bonne. La courbe staturopondérale est moins bonne au cours de la 3ème année en raison d'épisodes rhinopharyngés à répétition.

A 5 ans le QI = 116 (TERMAN MERRILL). Elle rentre en cours Préparatoire à 5 ans 1/2 qu'elle suit sans problème.

A 6 ans 1/2 Françoise a une scolarité normale à part une écriture mal appliquée, son développement staturopondéral se fait dans le canal de - 1 DS. On commence à élargir le régime par introduction de lait de vache et de viande en petite quantité. L'EEG montre une légère exagération des activités lentes postérieures au repos.

Il s'agit vraisemblablement d'une PCU atypique car les taux de PHA sont relativement modérés, le taux maximum lors de la charge est = 300 mg/l, la tolérance en PHA est large.

Les résultats psychomoteurs sont excellents puisque Françoise suit sans problème une scolarité normale.

Un élargissement du régime a été effectué.

OBSERVATION N° 19

KUT... Catherine

Née le 5 février 1973 à SAINTE FOY LES LYON

4ème enfant de 4 : 2 enfants sont encéphalopathes, atteints de PCU, une soeur a un développement normal.

La naissance a eu lieu à terme PN = 4,240 kgs.

Hospitalisée au 17e jour de vie pour test de Guthrie positif, l'examen neurologique est normal ainsi que l'EEG.

Le diagnostic est confirmé par :

- un taux de PHA sanguin = 540 mg/l
- phénistix positif
- la chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires montrent une augmentation de PHA.
- la chromatographie des acides phénoliques a un aspect typique de PCU avec de fortes taches d'acide oOHPA, paraOHPL et paraOHPA.

Le régime est institué au 22ème jour avec un apport de 50 mg/kg. Les taux redescendent rapidement au-dessous de 150 mg/l ; un équilibre est atteint pour un apport voisin de 50 mg/kg.

Le développement staturopondéral est excellent (entre + 1 et + 2 DS) ainsi que le développement psychomoteur jusqu'à l'âge de 1 an. La tolérance à cet âge est de 33 mg/kg.

A 14 mois, une cassure de la courbe staturopondérale fait augmenter l'apport calorique et l'apport en PHA.

A l'âge de 3 ans, Catherine a un bon développement psychomoteur avec QI = 107. Entrée en maternelle, l'enfant suit bien. On ne trouve alors à l'examen clinique qu'une obésité (Poids à + 3 DS pour une taille à + 1 DS). On remplace alors le LOFENALAC par l'AMINOGRAN pour lutter contre l'obésité et réaliser un régime hypocalorique.

Actuellement, à 6 ans, c'est une enfant coopérante, ouverte, au langage bien construit. Elle entre en cours Préparatoire. Le régime est scrupuleusement suivi grâce à une excellente coopération familiale. Mais, l'EEG montre une surcharge lente postérieure de repos.

Catherine présente une PCU typique dont le régime est très bien conduit (il y a déjà 2 enfants phénylcétonuriques encéphalopathes).

Les résultats actuels sont excellents du point de vue psychomoteur mais ce n'est que le début de la scolarité. On peut simplement constater une obésité, et à l'EEG la persistance d'une surcharge lente postérieure.

OBSERVATION N° 20

REG... Olivier

Né le 15.7.1973 à FEURS.

1er enfant d'une mère célibataire, les circonstances néonatales sont mal connues. Un test de Guthrie montre un taux PHA à 780 mg/l dans la période néonatale.

Hospitalisé au 19ème jour, l'agitation est importante, il existe une hypertonie axiale. L'EEG est normal.

Le diagnostic est confirmé par,

- taux de PHA $\geq$ 800 mg/l (tyrosine = 15 mg/l)
- la chromatographie des acides phénoliques ne montre qu'une augmentation modérée des acides oOHPA paraOHPA et paraOHPL.

Un régime est institué au 19ème jour ; les taux de PHA redescendent à un taux non dangereux au bout de 8 jours.

Après une équilibration difficile, gênée par la survenue d'une diarrhée, les taux deviennent corrects pour un apport de 316 mg/jour à l'âge de 3 mois.

Revu à plusieurs reprises en consultation, on note toujours à l'examen clinique une agitation et une hypertonie.

A l'âge de 10 mois, sera entreprise une kinésithérapie pour hypertonie des membres inférieurs.

Le développement psychomoteur est normal avec un QI = 108-109 (BRUNET LEZINE), à l'âge de 1 an. La tolérance est alors de 28 mg/kg

Le développement staturopondéral montre une obésité.

A 2 ans, Olivier a un bon développement psychomoteur, un langage assez riche, l'hypertonie a disparu, l'EEG est normal. Il semble plus calme, les conditions familiales étant meilleures (la mère est mariée).

A 3 ans, il rentre en maternelle. On voit apparaître des petits troubles caractériels avec accès d'agitation, instabilité.

Le développement psychomoteur est par ailleurs normal ainsi que l'EEG.

A 6 ans, Olivier est plus calme, il est adroit de ses mains, le graphisme est bon. Seul l'EEG présente un tracé irrégulier sans anomalie caractérisée mais avec augmentation du pourcentage d'activités lentes postérieures. Malheureusement le milieu familial est à nouveau perturbé (parents séparés).

La dernière charge en PHA réalisée à l'âge de 6 ans montre un taux de base à 198 mg/l, un taux maximum atteint dès la 1ère heure à 388 mg/l. L'EEG normal avant la charge, montre 24 heures après la présence d'activités rythmiques lentes postérieures. On essaie de maintenir le régime encore un an.

Olivier présente donc une phénylcétonurie typique. Le régime est bien suivi par une mère scrupuleuse. Le climat familial perturbé explique probablement les petits troubles caractériels. La progression staturopondérale est très bonne ainsi que le développement psychomoteur. On peut noter simplement une énurésie qui persiste encore à l'âge de 6 ans. Le régime n'est pas encore arrêté.

OBSERVATION N° 21

DUM... Sophie

Née le 16 janvier 1975 à AURILLAC.

Deuxième enfant de la fratrie. Née d'une 4ème grossesse : un enfant est décédé à 1 mois, une fausse couche, un frère atteint d'anémie de MINKOWSKI-CHAUFFARD ainsi que le père. Après une grossesse normale, l'accouchement a eu lieu à terme PN = 3,6 kgs. Sophie présente en période néonatale un ictère avec taux de bilirubine important (95 mg/l). Un test de Guthrie est trouvé positif avec taux = 220 mg/l au 8ème jour de vie, vérifié au 22ème jour le taux est égal à 285 mg/l. Un régime est alors institué par LOFENALAC seul (80 mg PHA/jour). Elle n'est hospitalisée qu'au 38ème jour alors que le régime est commencé. L'examen clinique révèle une pâleur importante sans splénomégalie : lors de cette hospitalisation le diagnostic d'anémie de Minkowski-Chauffard est affirmé. L'examen neurologique est normal.

Une charge en PHA faite alors que l'apport n'est que de 200 mg/jour, ne montre qu'un pic à 150 mg/l à la 5ème heure avec un phénistix qui reste négatif. Il a donc fallu d'abord augmenter l'apport de PHA pour se stabiliser enfin avec un apport de 230 mg/jour. A l'âge de 4 mois, on note à l'examen une agitation et une hypertonie segmentaire. L'EEG montre alors quelques signes irritatifs puis se normalise.

A 1 an, la marche est acquise, le développement psychomoteur est excellent ainsi que le développement staturopondéral (+ 1,5 DS). La tolérance est de 37 mg/kg.

Dès l'âge de 3 ans, on note un relâchement dans le régime, les chapardages deviennent nombreux. Rentrée en maternelle, Sophie a des difficultés de prononciation. Les taux sanguins de PHA sont tous très élevés. On ne revoit l'enfant que rarement, le développement psychomoteur reste normal.

Sophie présente une PCU typique associée à une anémie de Minkowski-Chauffard, anémie bien tolérée. Le régime institué, d'abord carencé, est ensuite suivi d'assez loin malgré un milieu familial de niveau intellectuel satisfaisant, ce qui explique les taux de phénylalaninémie trop élevés. La progression staturopondérale est bonne. Le niveau psychomoteur semble satisfaisant mais l'enfant n'est encore qu'en maternelle, présente quelques troubles de prononciation. Le dernier EEG pratiqué à l'âge de 2 ans était normal.

OBSERVATION N° 22

BLO... Alexandre

Né le 29 janvier 1975 à GUERET.

5ème enfant d'une fratrie de 5 : une soeur est phénylcétonurique encéphalopathe, le diagnostic est fait lors de l'hospitalisation d'Alexandre .

Grossesse normale. Accouchement 3 semaines avant terme
PN = 3,260 kgs. Un test de Guthrie est trouvé $\approx$ 200 mg/l.
Hospitalisé au 27ème jour, l'examen neurologique est normal ainsi que l'EEG.

Les taux de PHA oscillent entre 396 et 440 mg/l.

La chromatographie des acides aminés sanguins montre une hyperphénylalaninémie alors que celle des acides aminés urinaires est normale.

La chromatographie des acides phénoliques urinaires a un aspect typique de phénylcétonurie.

Le régime est institué à 29 jours, les taux s'abaissent dans les limites acceptables en 3 jours.

Un nouveau bilan à l'âge de 1 an est pratiqué :

- il existe une hypotrophie pondérale (Poids normal pour une taille à + 1,5 DS)
- le développement psychomoteur est normal
- la tolérance est alors de 40 mg/kg.

Une charge en PHA est réalisée : pour un taux de base = 80 mg/l
le maximum est = 240 mg/l et à 24 h, le taux est = 178 mg/l.

Le phénistix se positive.

L'EEG 48 heures après la charge montre quelques éléments dysrythmiques bilatéraux à l'état de veille.

A l'âge de 3 ans, Alexandre rentre en maternelle. Son comportement est normal, il n'existe pas de trouble du langage, pas de signe cérébelleux, il est habile en travaux manuels, le développement staturopondéral est satisfaisant (Poids normal pour taille à + 1 DS).

A 4 ans, l'état clinique est excellent mais l'EEG montre une sensibilité à l'hyperpnée.

Alexandre présente une phénylcétonurie typique. Le régime est très bien suivi (il y a déjà un enfant atteint et encéphalopathe). L'état clinique est normal, sans trouble du comportement ni du langage. La progression staturopondérale est également satisfaisante. Le pronostic semble donc favorable sauf la découverte à l'EEG à l'âge de 4 ans d'une sensibilité à l'hyperpnée.

OBSERVATION N° 23

FAI... Deborah

Née le 17 février 1976 à ANNEMASSE.

1ère enfant. La grossesse s'est déroulée normalement.

Accouchement à terme PN = 2,6 kgs.

Un test de Guthrie trouvé positif a été contrôlé à nouveau au 39ème jour et montre un taux à 860 mg/l.

Hospitalisée à l'âge de 57 jours ; c'est une enfant blonde aux yeux bleus ; il existe un retard du développement psychomoteur, le regard est de mauvaise qualité, l'examen neurologique montre une discrète hypertonie segmentaire ; enfin, il existe des lésions cutanées eczématiformes. A l'EEG discrète surcharge lente postérieure.

Biologiquement :

- le taux de PHA est à 530 mg/l
- le phénistix est très positif
- la chromatographie des acides aminés sanguins montre une forte élévation de la PHA alors que la chromatographie urinaire ne montre qu'une légère élévation de la PHA et de la Proline.
- la chromatographie des acides phénoliques est par contre typique d'une phénylcétonurie.

Le régime est institué à 59 jours de vie, amène une normalisation de l'examen clinique, de l'EEG et des taux de PHA. La tolérance est faible 35 mg/kg à 1 an, il existe de fréquents épisodes d'anorexie.

Une charge en PHA est réalisée à l'âge de 1 an : le taux de base est à 196 mg/l (mais il existe une hyperthermie) le maximum sera atteint à 4 heures 420 mg/l. Le taux de base n'est toujours pas atteint au bout de 72 heures.

La chromatographie des acides phénoliques déjà typique d'une phénylcétonurie avant charge, montre des tâches encore plus importantes sous charge.

L'EEG reste normal même sous charge.

A l'âge de 3 ans, il n'y a pas de trouble du comportement, le langage est bien structuré, le QI = 113 (T.M.), l'enfant va en maternelle. Tout au plus, existe-t-il une certaine maladresse.

Deborah présente donc une phénylcétonurie typique avec tolérance en phénylalanine faible. L'évolution est bonne sous un régime scrupuleusement suivi, sans trouble ni du comportement ni du langage. Le développement psychomoteur est excellent de même que le développement staturopondéral (Poids à + 0,5 DS pour une taille à + 2 DS à 3 ans).

OBSERVATION N° 24

UEF... Hakim

Né le 23 avril 1976 à TROYES.

4ème enfant d'une fratrie de 5 : le 5ème est probablement aussi atteint de PCU.

Naissance à terme : PN 3,6 kgs. Un test de Guthrie pratiqué au 7ème jour montre un taux à 330 mg/l.

Hospitalisé à Paris à 12 jours, le taux de PHA = 600 mg/l phénistix positif, le régime institué apporte 200 mg/jour PHA jusqu'à 3 mois puis 300 mg/jour ensuite.

A l'âge de 1 an (date où nous commençons à le suivre) le développement psychomoteur est satisfaisant, ainsi que le développement staturopondéral. L'EEG est normal.

Les examens biologiques révèlent simplement une discrète hypochromie et les radiographies, une légère ostéoporose.

Sous ce régime, la chromatographie des acides aminés sanguins montre une hyperphénylalaninémie

- la chromatographie des acides aminés urinaires est normale ainsi que la chromatographie des acides phénoliques urinaires. L'apport est passé à 340 mg/jour soit 37 mg/kg.

Un test de charge en PHA est réalisé à l'âge de 1 an 1/2 : pour un taux de base à 74 mg/l, le maximum est atteint à la 4ème heure 216 mg/l, mais le taux de base n'est encore pas retrouvé à la 48ème heure. L'enfant est placé au foyer de l'enfance.

A 2 ans 1/2 le niveau psychomoteur est sensiblement normal, il existe toutefois un retard de langage, l'EEG est normal mais les conditions familiales ne sont pas favorables :

bilinguisme, impossibilité de réaliser le régime ;

l'enfant est donc placé à 3 ans chez une nourrice en accord avec ses parents qui ne le reprendront qu'avec un régime normal.

Il s'agit donc d'une phénylcétonurie typique dont le régime ne peut être poursuivi qu'en dehors du milieu familial. L'évolution semble bonne mais l'enfant vit en dehors du milieu familial.

OBSERVATION N° 25

GON... Laurent

Né le 20 mai 1976 à GUERET.

3ème enfant d'une fratrie de 3. Les 2 soeurs ont un développement normal.

Après une grossesse normale, l'accouchement a eu lieu à terme
PN = 3 kgs

Le test de Guthrie pratiqué au 5ème jour de vie montre un taux de PHA à 120 mg/l.

Hospitalisation au 40ème jour de vie. L'examen neurologique est normal, l'EEG montre un discret retard de maturation.

Biologiquement :

- le taux de PHA sanguin est à 520 mg/l ;
- phénistix positif ;
- les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires sont en faveur d'une phénylcétonurie ;
- la chromatographie des acides phénoliques urinaires pratiquée alors que le régime est institué depuis 11 jours montre encore une tache massive d'acide oOHPA, et de fortes taches d'acides paraOHPA et paraOHPL.

Le régime institué au 41ème jour, fut difficile à équilibrer en raison de l'apparition d'une diarrhée (hypophénylalaninémie sévère).

A l'âge de 3 mois, le quotient de développement semble légèrement en retard ($\approx$ 2 mois), l'EEG montre quelques signes irritatifs à droite.

Tout se normalise en quelques mois, le développement psychomoteur est normal, la progression staturopondérale est assez bonne (Poids = -0,5 DS pour taille à + 1 DS) mais l'appétit est très capricieux. L'examen clinique a montré à 2 reprises des lésions eczématiformes.

Une réévaluation biologique à l'âge de 1 an a été faite :

- la tolérance en PHA est alors de 37 mg/kg

- la charge en PHA montre un taux de base à 64 mg/l, maximum atteint au bout de 2 heures 173 mg/l.
- la chromatographie des acides phénoliques urinaires sous charge, montre une tache prédominante d'acide oOHPA et faibles d'acides paraOHPL et paraOHPA.
- l'EEG montre un discrte infravoltage gauche, non modifié sous charge.

A l'âge de 2 ans, l'état clinique reste excellent avec EEG normal.

Laurent présente une phénylcétonurie typique dont le régime est bien suivi. A 3 ans, le développement psychomoteur est bon malgré un langage assez réduit, l'EEG est normal, le développement staturopondéral est gêné par un appétit très capricieux (Poids à - 0,5 DS pour taille à + 1 DS).

OBSERVATION N° 26

COT... Alexiane

Née le 15 mars 1977 à LYON

2ème enfant d'une fratrie de 2. Son frère est également atteint

La grossesse a été marquée par une toxémie gravidique.

L'accouchement a eu lieu à 7 mois 1/2 de grossesse

PN = 2 kgs, par césarienne.

Le taux de PHA ne dépasse pas 150 mg/l, le phénistix est

négatif. On institue donc un régime pauvre en PHA par NIDINA 1

qui apporte 700 mg/jour de PHA. Sous ce régime, les taux

sanguins oscillent entre 120 et 160 mg/l, sauf un taux dangereux

à 220 mg/l à 1 an, la progression staturopondérale se fait entre

la normale et + 1 DS, le développement psychomoteur est normal,

avec acquisition de la marche à 14 mois. L'EEG tout d'abord

normal, montre à l'âge de 2 ans, quelques aspects dysrythmiques

légèrement suspects en cours de somnolence.

Le régime est élargi à l'âge de 2 ans 3 mois, par introduction

du lait de vache soit un apport de 1 200 mg/jour de PHA. Les

taux sanguins restent compris entre 80 et 130 mg/l.

La chromatographie des acides aminés sanguins pratiquée à

2 ans montre une nette augmentation de la phénylalanine et

une augmentation de plusieurs autres acides aminés : valine,

glycine, alanine, leucine, isoleucine.

Il s'agit donc d'une hyperphénylalaninémie modérée, sans phénylcétonurie qui nécessite un régime relativement large. L'évolution est bonne, c'est une enfant très active, coléreuse qui parle beaucoup. L'EEG qui a toujours été normal, montre à 2 ans un tracé sans anomalie caractérisé mais avec quelques aspects dysrythmiques légèrement suspects au cours de la somnolence.

OBSERVATION N° 27

AND... Florence

Née le 13 juillet 1977 à BELLEY

1ère enfant de la fratrie, la grossesse s'est déroulée normalement, l'accouchement a eu lieu par le siège PN = 3,8 kgs. Il y a eu un léger épisode de détresse respiratoire à 10 mns de vie. Un test de Guthrie pratiqué au 8ème jour a été trouvé supérieur à 200 mg/l.

Hospitalisée à 22 jours de vie, l'examen neurologique ne semblait pas parfait avec un regard vague, un tonus axial insuffisant et des réflexes ostéotendineux difficilement obtenus. L'EEG est normal.

Du point de vue biologique,

- le taux de PHA est à 472 mg/l
- le phénistix est négatif puis présence de traces
- la chromatographie des acides aminés sanguins montre une légère hyperaninoacidémie globale.
- chromatographie urinaire : légère hyperaminoacidurie globale.
- la chromatographie des acides phénoliques urinaires, pratiquée alors que le régime est commencé, est d'aspect normal, peu riche en composés phénoliques.

Le régime, débuté au 23e jour, par LOFENALAC seulement, amène un retour à la normale en 3 jours où on augmente un peu l'apport. Un équilibre est atteint avec un apport de 200 mg/jour.

L'examen neurologique se normalise, la progression staturo-pondérale est normale (poids normal, taille à + 1 DS) malgré un petit appétit.

Un bilan est pratiqué à l'âge de 11 mois :

- l'état clinique est excellent
- la tolérance en phénylalanine est de 35 mg/kg
- une épreuve de charge orale en PHA montre un taux de base à 76 mg/l maximum à 1 heure 286 mg/l. Le taux

de départ n'est encore pas obtenu au bout de 48 heures. L'EEG pratiqué sous charge reste normal.

La chromatographie des acides phénoliques urinaires, pratiquée sous charge montre une tache forte (supérieure à la normale) d'acide orthohydroxyphénylacétique, une tache faible d'acide parahydroxyphénylacétique et des traces d'acides parahydroxyphényllactique.

La chromatographie des acides aminés sanguins montre une hyperphénylalaninémie et une augmentation d'autres acides aminés tels que Taurine Sérine et Alanine.

A 20 mois, Florence a un excellent développement psychomoteur, elle parle bien, la marche est acquise depuis l'âge de 15 mois.

En somme, il s'agit d'une phénylcétonurie typique vraisemblablement avec des taux sanguins très élevés mais troublante au début en raison d'un phénistix positif à l'état de traces, et d'une chromatographie des acides phénoliques urinaires normale. La tolérance en PHA est cependant faible. Le régime débuté au 23e jour a permis une bonne évolution staturo-pondérale, un excellent développement psychomoteur sans tremblement et un bon langage à 20 mois.

OBSERVATION N° 28

JEU... Audrey

Née le 21 juin 1978 à BONNEVILLE.

2ème enfant d'une fratrie de 2. Un frère en bonne santé

Grossesse normale ; accouchement à terme PN = 3,10 kgs

Hospitalisée au 27ème jour :

- le taux de PHA est à 298 mg/l
- le phénistix est négatif
- la chromatographie des acides aminés sanguins montre une hyperphénylalaninémie au sein d'une hyperaminoacidémie globale.
- la chromatographie des acides aminés urinaires ne montre qu'une légère hyperaminoacidurie.
- Enfin, la chromatographie des acides phénoliques urinaires pratiquée à 2 reprises, est pauvre en composés phénoliques et montre simplement des taches normales, non augmentées d'acides paraOHPL, paraOHPLA et oOHPLA.

L'examen neurologique est alors entièrement normal ainsi que l'EEG.

Mise au régime au 28ème jour d'abord par LOFENALAC seul, les taux se sont normalisés en 48 heures.

Le régime a été ensuite difficile à équilibrer passant de phases d'hypophénylalaninémie à une hyperphénylalaninémie, difficultés pouvant s'expliquer par un incident intercurrent (diarrhée).

Dès l'âge de 4 mois un équilibre a été atteint sous un apport de 320 mg/jour de PHA, soit 40 mg/kg.

Revue à l'âge de 8 mois 1/2 son développement psychomoteur est entièrement normal. La progression staturopondérale est normale.

A 1 an, l'enfant est hospitalisée pour pratiquer un bilan :

- le poids est à - 1 DS pour une taille à -0,5 DS
- le développement psychomoteur est parfaitement normal
- une charge en PHA est réalisée : le taux de base est à 57 mg/l, il monte au maximum à 218 mg/l à 1 heure.

Le taux de base n'est pas encore retrouvé à la 72ème heure.
La chromatographie des acides phénoliques urinaires, pratiquée sous charge, reste atypique avec une tache massive d'acide oOHPA mais absence d'acide paraOHPA et paraOHPL.
L'EEG n'est pas modifié par la charge.

Il s'agit vraisemblablement d'une PCU atypique en raison de l'épreuve de charge en PHA qui ne monte qu'à un taux modéré. L'enfant n'est encore âgée que de un an mais le pronostic semble bon avec bonne progression psychomotrice actuellement.

P H Y S I O P A T H O L O G I E

LE METABOLISME NORMAL DE LA PHENYLALANINE

A - La PHA est un acide aminé indispensable. Son métabolisme est dominé par une réaction fondamentale : la conversion de PHA en TYR réaction irréversible, contrôlée par un système enzymatique complexe la PHA - Hydroxylase.

Cette réaction a lieu grâce à un cofacteur naturel : la BIOPTERINE en présence d'oxygène.

Le maintien ou la régénération de ce cofacteur est assuré grâce à 2 systèmes enzymatiques (2), mis en évidence par KAUFMAN (31).

1 - La dihydroptéridine réductase

2 - La dihydrofolate réductase

B - A côté de cette voie principale il existe plusieurs voies mineures à l'état normal.

1°) Transamination en acide phénylpyruvique par une transaminase spécifique. L'acide phénylpyruvique sera ensuite transformé en acide phényllactique

et

en acide phénylacétique.

2°) Hydroxylation de l'acide phénylpyruvique, donnant l'acide orthohydroxyphénylpyruvique. Il est ensuite transformé en acide ortho OH phénylacétique, mis en évidence par la chromatographie des acides phénoliques urinaires (37). Ce composé est très important dans le cas de

phénylcétonurie car son élimination est importante (200 à 300 mg/jour), caractéristique de PCU et l'excrétion persiste même si le taux sanguin de PHA est $< 150 \text{ mg/l}$ (8).

3°) Décarboxylation en phényléthylamine.

LE METABOLISME NORMAL DE LA TYROSINE

1°) La voie catabolique principale comporte :

- transamination en acide parahydroxyphénylpyruvique
réaction réversible.

Ce composé sera ensuite transformé en acide homogentisique et interviendra au niveau du cycle de KREBS.

2°) Les voies secondaires

Elles permettent d'une part la biosynthèse de dérivés tels que :

- Hormones thyroïdiennes
- Cathécholamines par l'intermédiaire de la DOPA
- Pigments mélaniques

d'autre part formation de TYRAMINE.

PHYSIOPATHOLOGIE

La phénylcétonurie dans sa forme classique ou dans ses formes atypiques est la conséquence d'un déficit total ou partiel de la phénylalanine hydroxylase permettant la conversion de phénylalanine en TYR.

L'activité enzymatique peut en effet être abaissée dans différentes circonstances (21). Une étude complète a été réalisée par BOISSE (9)

- 1) Absence de synthèse
- 2) Synthèse d'une protéine anormale
- 3) Déficience en cofacteur
- 4) Anomalie de synthèse de forme izozymique
- 5) Augmentation de la susceptibilité à l'inhibition par le substrat

Les différents déficits enzymatiques du métabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine ont donné lieu à de nombreuses classifications.

A - Parmi les signes de la maladie, le plus caractéristique est le retard mental d'apparition progressive et qui peut devenir considérable en l'absence de traitement.

Il varie en fait d'un malade à l'autre allant de l'oligophrénie à un QI parfaitement normal en dehors de tout traitement.

Les hypothèses physiopathologiques reposent sur l'observation de faits cliniques et biologiques.

1°) Il semble que l'existence d'une hyperphénylalaninémie prolongée soit "toxique" pour le cerveau :

- en effet la majorité des phénylcétonuriques non traités évoluent vers la débilité profonde

- les enfants de mères phénylcétonuriques même s'ils ne sont qu'hétérozygotes présentent un important retard psychomoteur avec microcéphalie (27).

- du point de vue biologique cependant :

- il n'y a pas de corrélation ni entre le taux de phénylalanine plasmatique et le degré d'arriération mentale ni entre le niveau d'excrétion d'acide phénylpyruvique et le degré de retard mental.

2°) Des expérimentations chez l'animal ont montré qu'il existe en cas d'hyperphénylalaninémie provoquée des perturbations de myélinisation (réduction de synthèse de la myéline) des altérations des lipides cérébraux et des protéines (17) (21).

Beaucoup d'hypothèses ont donc été soulevées.

1°) Toxicité de la phénylalanine et de ses dérivés

La toxicité élective de la phénylalanine est actuellement récusée bien que des charges en phénylalanine entraînent des perturbations électroencéphalographiques (17).

- Parmi les dérivés, l'acide phénylpyruvique et phénylacétique provoquent expérimentalement des lésions histologiques, mais la démonstration de leur action in vivo n'est pas faite (21).

- La phényléthylamine, dérivé de décarboxylation entraîne expérimentalement des convulsions (40). De même, la pyridoxylidène B phényléthylamine a une action neurotoxique.

2°) Déficit relatif en pyridoxine

{ soit par diminution d'activation de celle-ci
 { soit par hyperconsommation
 entraînant un défaut de la transformation de pyridoxine en pyridoxal phosphate (17).

Le phosphate de pyridoxal agit comme cofacteur de la transaminase transformant TYR en hydroxyphénylpyruvate (2).

3°) Perturbations d'autres voies métaboliques par la phénylalanine et ses dérivés.

Elles sont multiples.

a) Métabolisme du Tryptophane

Il est perturbé lors d'hyperphénylalaninémie prolongée

- Cliniquement il a été constaté fréquemment des troubles de l'hydroxylation du tryptophane dans certaines affections neuropsychiatriques (21).
- L'hydroxylation du tryptophane est biotérine dépendante. Or il a été décrit des cas de phénylcétonurie où le trouble semble être une anomalie du cofacteur et où les symptômes neurologiques étaient particulièrement importants (SMITH-BUTLER 1975).
- Chez les phénylcétonuriques non traités il y a :
 - * diminution du taux sérique de sérotonine
 - * diminution de l'élimination urinaire d'acide 5 hydroxyindolacétique

Ces anomalies s'exagèrent sous charge en tryptophane (17).

- Les expériences pratiquées, en faveur de cette hypothèse ont montré que la synthèse de sérotonine est inhibée par la phénylalanine mais pour des concentrations bien supérieures à celles rencontrées in vivo (8). Chez l'animal AOKI et SIEGEL(1) ont bien constaté un appauvrissement du cerveau en tryptophane provoquant une désagrégation des polyribosomes et une modification de la synthèse protéique au niveau du cerveau (8).

La relation entre ces anomalies et une éventuelle neuro-toxicité reste donc difficile à établir.

b) Métabolisme de la TYROSINE

Le déficit enzymatique est responsable d'une carence en tyrosine, acide aminé devenu essentiel en cas de phénylcétonurie.

Ce déficit entraîne également un déficit en dopamine et épinéphrine, ces 2 substances jouant un rôle capital au niveau des transmissions synaptiques.

Enfin, PATEL a montré que la phényléthylamine a un effet de déplétion cellulaire en dopamine et noradrénaline (21).

c) Métabolisme de la glutamine et de l'acide glutamique

PERRY avait rendu l'hypoglutaminémie comme responsable du retard mental dans la phénylcétonurie mais cette hypothèse fut ensuite récusée (41).

En fait, l'acide orthohydroxyphénylacétique inhibe la glutamine décarboxylase cérébrale d'où un déficit en GABA (acide gamma amino butyrique). Cette inhibition a été vérifiée chez l'animal rendu hyperphénylalaninémique.

Enfin, la déplétion cérébrale en GABA a été vérifiée lors de convulsions pyridoxino-dépendantes, la convulsion étant stoppée par l'injection de GABA ; la GABA jouerait donc un rôle d'inhibiteur et de modérateur de l'activité cérébrale (17), d'après ROBERTS.

d) Métabolisme des acides aminés

étudié par LINNEWEH et DHONDT (17).

- Il existe un certain déséquilibre de répartition des acides aminés sanguins dans la phénylcétonurie mais ces anomalies se corrigent quand la phénylalaninémie se normalise. Ce déséquilibre est la conséquence d'une hyperphénylalaninémie prolongée, car il ne peut être reproduit lors d'une charge isolée en phénylalanine. En effet, les phénomènes de transport membranaire des acides aminés sont importants tant au niveau cérébral qu'au niveau intestinal et sans pouvoir affirmer que le déséquilibre de l'aminoacidémie soit préjudiciable au développement cérébral, certaines données sont actuellement acquises (BESSMAN en a fait la synthèse) (6) telles que :

- l'apparition d'un retard mental est élevée dans de nombreuses maladies intéressant le métabolisme des acides aminés.
- la synthèse protéique dépend de la présence au sein de la cellule d'un pool d'acides aminés adaptés.
- la maturation du cerveau étant intense durant la vie foetale, la déficience en un acide aminé entraîne un trouble du développement de la structure et de la fonction cérébrale.

- Une étude plus récente du métabolisme de l'homocarnosine a été effectuée par QUENTIN (21). Elle a révélé un taux anormalement élevé d'homocarnosine dans le liquide céphalo rachidien de sujets phénylcétonuriques cette anomalie pouvant expliquer certains troubles neurologiques. Néanmoins, cette hypothèse est discutable car le taux d'homocarnosine ne se normalise pas sous régime.

A côté de ces données des études intéressantes et plus récentes ont montré d'autres perturbations faisant évoquer d'autres hypothèses.

4°) Inhibition de la glycolyse

Le glucose est le seul matériel énergétique utilisé par le cerveau.

La phénylalanine ainsi que l'acide phénylpyruvique inhibent 3 enzymes de dégradation du glucose au niveau cérébral (8) : l'entravant la pyruvatekinase et la 6 phosphogluconate déshydrogénase.

D'autre part, la stimulation de l'activité ATP asique peut être responsable de l'inhibition d'une grande variété d'enzymes intéressées dans le métabolisme énergétique et dans la synthèse lipidique de la cellule.

- Inhibition du transport du pyruvate au travers de la membrane mitochondriale (21).
- Inhibition de la citrate synthétase limitant également l'acétylcoA
- Inhibition de la pyruvate carboxylase mitochondriale hexokinase la néoglycogénèse et la synthèse lipidique.

5°) L'acide phénylpyruvique inhibe de façon compétitive la
décarboxylation du pyruvate (8)

inhibition spécifique de l'acide phénylpyruvique s'exerçant seulement au niveau du cerveau. Il y a diminution d'acétylcoenzyme A donc un ralentissement du cycle de KREBS, de la synthèse des acides gras et du cholestérol précurseurs de la myéline.

Au total, les recherches se sont orientées dans 3 directions :

1°) Mise en évidence de la neurotoxicité de la phénylalanine ou d'un de ses métabolites, aggravée encore par une carence en neurotransmetteurs.

2°) Diminution de l'utilisation du glucose au niveau cérébral entraînant un déséquilibre énergétique et retentissant sur la synthèse des lipides.

3°) Déséquilibre dans le pool des acides aminés entraînant des modifications du transport transmembranaire et des perturbations des synthèses protéiques.

Les travaux réalisés jusqu'à présent ne permettent pas de déterminer la responsabilité précise de telle ou telle perturbation dans la déficience mentale au cours de la phénylcétonurie.

B - LES AUTRES SIGNES CLINIQUES

1°) L'hypopigmentation fréquente, est expliquée par l'insuffisance, en DOPA et en mélanine. En effet, elle est tyrosine dépendante, et dans la phénylcétonurie il existe un déficit en Tyrosine.

2°) L'odeur des urines

Elle n'est pas fréquemment retrouvée mais n'est probablement pas toujours décelée car discrète. Elle s'explique par l'excrétion d'acide phénylacétique.

C - LES SIGNES BIOLOGIQUES

Il existe souvent une corrélation entre accumulation sanguine, excrétion urinaire des métabolites et importance de la phénylalaninémie. Cependant

1°) L'hyperphénylalaninémie

Son élévation est la conséquence du déficit enzymatique mais il varie dans différentes circonstances telles que :

- celles qui exagèrent le catabolisme cellulaire : ceci explique les taux fréquemment élevés lors de tout épisode infectieux.
- l'apport protéique alimentaire.

2°) L'acide orthohydroxyphénylacétique

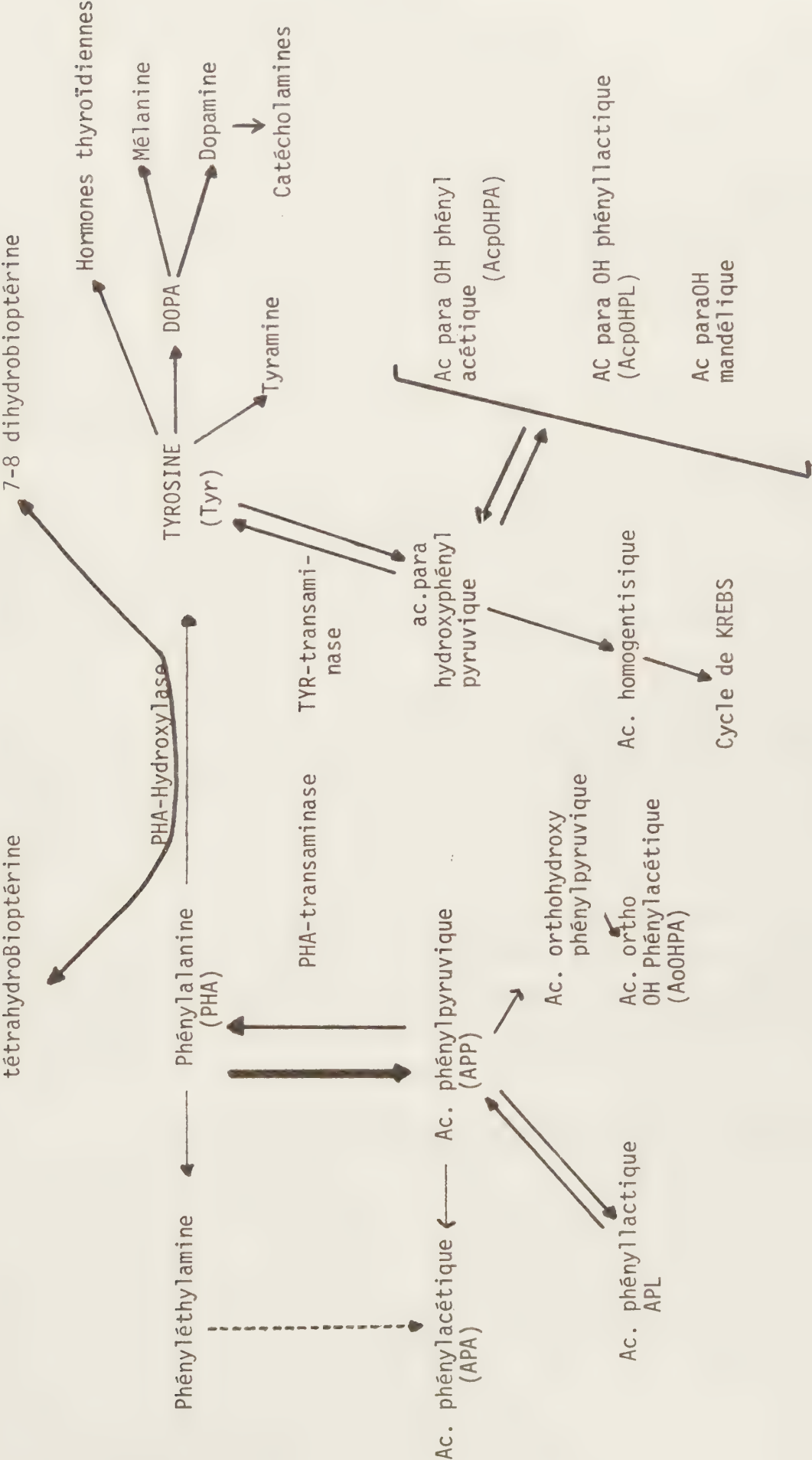
Dérivé de l'acide phénylpyruvique par hydroxylation, DHONDT a montré que la corrélation entre son élimination et le taux sanguin de phénylalanine est excellente (17).

Son excrétion augmente cependant avec l'âge (maturation enzymatique progressive).

3°) Le déficit en tyrosine est compensé par les apports exogènes ce qui explique :

- qu'il n'y ait pas d'insuffisance thyroïdienne
- et pas ou peu d'insuffisance médullo-surénalienne.

Le problème physiopathologique reste donc très imprécis et mal connu. La variabilité de l'expression biochimique de la maladie et les différences de sensibilité individuelle compliquent encore le problème



LE TRAITEMENT

Le traitement, c'est-à-dire la prévention de l'encéphalopathie repose sur la mise en route le plus tôt possible (29) d'un régime pauvre en phénylalanine afin de ramener le taux sanguin de PHA en-dessous du seuil dangereux.

I - INDICATIONS DU REGIME

L'objectif prioritaire du bilan initial est de déterminer si l'enfant est porteur d'une phénylcétonurie typique ou non car la tolérance journalière en PHA dépendra de ce diagnostic.

C'est le but du bilan initial mais en pratique c'est le taux maximal de PHA sanguin sous régime "normal" qui détermine la conduite à suivre.

a) Lorsque le taux de PHA est $\leq$ 80 mg/litre (4) (480 umole/litre) une simple surveillance hebdomadaire du taux de PHA est assurée jusqu'à la diversification complète du régime. Si le taux dépasse 80 mg/litre au cours de l'évolution, un régime d'abord à 2 g/kg de protéines et éventuellement appauvri en PHA sera secondairement instauré.

b) Lorsque le taux de PHA est compris entre 80 et 150 mg/litre (480-900 u moles/litre), l'enfant est d'abord mis à un régime à 2 g/kg de protides (réalisé actuellement avec un lait maternisé (29). Si le taux de PHA au cours de l'évolution dépasse 150 mg, le régime pauvre en PHA est alors instauré.

c) Si le taux de PHA dépasse 150 mg/litre le régime pauvre en PHA est instauré d'emblée.

II - BUTS

Ce régime pauvre en PHA a pour objectif de ramener le taux sanguin dans les zones non dangereuses pour le cerveau, et d'éviter les passages en hypophénylalaninémie dont le danger a été souligné (12). La PHA est effectivement un acide aminé indispensable et la carence prolongée est aussi redoutable sur le plan mental que l'hyperphénylalaninémie (38). Dans notre série nous avons essayé de maintenir le taux de PHA dans la fourchette 50-150 mg/litre (29) ce qui est supérieur aux limites communément admises (14) (48) la "fourchette" idéale se situerait à 30-70 mg/litre (12) (180 à 420 μ moles/litre) mais dans la pratique cette fourchette est trop proche des zones de carence et nécessite une surveillance trop minutieuse.

III - BASES THEORIQUES DU REGIME

a) Apport protéique

Toutes les protéines naturelles contiennent en moyenne 5% de PHA. Il faut donc restreindre l'apport protéique en maintenant cependant un apport suffisant de protéines appauvries en PHA pour assurer une croissance normale (21) (38). Cet apport est calculé selon les normes du National Research Council.

L'apport en PHA varie selon la tolérance du sujet (10) mais le minimum quotidien indispensable a été fixé à 300 mg/jour (21) (48). La modulation des apports à partir de cette dose minima permettant d'équilibrer le taux sanguin de PHA dans la fourchette définie ci-dessus.

b) Apport calorique

Il n'est pas modifié par rapport aux normes habituelles. L'apport protéique représentant 10 à 12% du total des calories, le reste est fourni à 60% par les glucides et 30% pour les lipides (21). Certains auteurs préconisent un régime hypercalorique (12).

c) Apport liquidien

Il est identique à celui du nourrisson normal.

d) Apport vitaminique (38)

Le régime est supplémenté en vitamine D de la même façon que chez le nourrisson normal. Nous donnons en outre un apport supplémentaire sous forme d'hydrosol polyvitaminé.

IV - REALISATION PRATIQUE

a) Aliments disponibles

Ils comprennent :

- * les substituts protéiques ou produits diététiques
pauvres en PHA : deux types de produits ont été mis
au point :
 - hydrolysats de protéine naturelle plus ou moins
appauvris en PHA (LOFENALAC - MINAFEN - CYMOGRAN -
ALBUMAID XP)
 - mixture d'acides aminés dépourvus de PHA dont
le type est l'Aminogran.

En France seul le Lofenalac est commercialisé et donc d'emploi facile. Nous avons utilisé l'Aminogran fourni par le Laboratoire GLAXO-EVANS pour quelques enfants dans des indications bien précises que nous préciserons ultérieurement.

* Les aliments naturels pauvres en protéines représentés essentiellement par les légumes et les fruits toujours utilisés en quantité limitée selon des tables d'équivalence fournies aux parents. Ces quantités sont calculées en parts représentant chacune 20 mg de PHA simplifiant ainsi la rédaction du régime et permettant à la mère de composer des plats d'abondance correcte en "jouant" sur les teneurs en PHA des différents légumes ou fruits. Au début de la diversification nous utilisons les pots Bledina dont la teneur en PHA nous est donnée par le fabricant.

* Les aliments naturels non protéiques (sucres et graisses) peuvent être utilisés librement dans les limites du raisonnable.

* Les produits diététiques pauvres en protéines permettent dans une certaine mesure de "remplacer" le pain et les féculents. C'est ainsi que nous utilisons :

- . Le pain hypoprotéiné salé fourni par la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris ;
- . Les biscuits Aminex ou les gaufrettes Salza ;
- . Les pâtes Aglutella ;
- . Les farines de maïs ou de tapioca.

b) La mise en route du régime

Réalisée lors de l'hospitalisation initiale, la technique a varié au cours des années. Actuellement nous obtenons le résultat du taux de PHA sanguin dans la journée et le début du régime est fait de la façon suivante :

- mise au Lofenalac seul pendant 48 h.
- puis régime à 250 mg de PHA/24 heures par adjonction de lait maternisé tant que le taux sanguin de PHA reste supérieur à 150 mg. Ensuite augmentation rapide des apports jusqu'à 300 mg et davantage si la tolérance est large. Avec ce schéma, nous obtenons le retour du taux sanguin dans les zones non dangereuses en 4 à 6 jours, sans passer par une période d'hypophénylalaninémie souvent difficile à corriger.

Cette période de mise en route dure en moyenne de 3 à 4 semaines. Elle permet de voir les parents à plusieurs reprises afin de leur expliquer longuement la maladie et ses risques et de les familiariser avec le régime et ses astuces de réalisation.

c) La diversification de l'alimentation ainsi que le passage à 5 puis 4 repas se feront au cours des consultations ultérieures. L'introduction des jus de fruits puis des légumes et des fruits est faite progressivement aux dépens du lait qui restera cependant la base du régime (le Lofenalac représente en effet l'essentiel de l'apport protéique et calorique). Nous utilisons d'abord les légumes et fruits, en pots Bledina puis le plus rapidement possible les légumes et fruits préparés à la maison. Vers 9 mois le repas de midi comporte essentiellement légumes et fruits avec une petite quantité de lait (mélange Lofenalac - lait maternisé). Le matin à 16 h et le soir l'enfant reçoit un biberon de lait avec des fruits à 16 h et des légumes le soir. Des recettes sont données à la mère pour préparer elle-même des entremets ou des gâteaux secs à base de Lofenalac et maïzena qui avec des parfums divers permettent de varier les menus.

d) Le régime du grand enfant

Si la réalisation du régime du nourrisson, bien qu'astreignante puisque tous les aliments doivent être pesés, ne se heurte pas à de grosses difficultés, c'est à partir de 2 à 3 ans que vont apparaître les écueils du régime :

* la scolarisation et le début de vie en société de l'enfant vont rendre les possibilités d'écarts plus fréquentes. L'institutrice doit être prévenue du régime que suit l'enfant et de l'interdiction absolue pour lui de manger autre chose que ce que sa mère a préparé pour lui mais c'est essentiellement l'éducation de l'enfant lui-même qui permet au maximum d'éviter les chapardages.

* surtout la monotonie du régime (12) et la nécessité de maintenir un apport important de Lofenalac qui à cet âge ne pourra être donné que sous forme de bouillie épaisse font apparaître parfois des phénomènes d'anorexie (12) et de refus qui sont parfois le motif de régimes mal appliqués ou déséquilibrés. C'est dans ces cas que nous avons recours à l'Aminogran qui permet un apport en fruits et légumes beaucoup plus large et une plus grande variété dans les menus. Mais cette poudre de saveur désagréable est parfois difficilement acceptée par les enfants, malgré l'ingéniosité déployée par les parents pour en masquer le goût.

* Enfin, chez quelques enfants nous avons vu apparaître une obésité sans doute en rapport avec l'apport calorique important que réalise le Lofenalac et avec la liberté laissée aux enfants pour l'apport glucidique. Dans ces cas, peu nombreux, nous avons remplacé le Lofenalac par l'Aminogran et donné les conseils diététiques nécessaires, permettant de limiter la progression pondérale.

V - LA SURVEILLANCE

Il découle de ce qui vient d'être dit sur la réalisation du régime que la surveillance doit être continue et donc astreignante autant pour la famille que pour le médecin. C'est dire la nécessité pour celui-ci d'être parfaitement à l'aise dans les arcanes du régime, d'être disponible et d'établir avec les familles une relation de confiance mutuelle. On voit bien dans ces conditions l'intérêt de la stabilité dans l'équipe médecin-psychiatre-diététicienne qui n'a pu malheureusement être parfaitement réalisée dans notre expérience.

a) La surveillance minutieuse du régime est réalisée par la mesure du taux sanguin de PHA. Le prélèvement est réalisé à domicile, par les parents eux-mêmes ou par un auxiliaire médical selon les cas. A l'aide d'un vaccinostyle on fait perler au talon chez le petit nourrisson au bout du doigt ultérieurement quelques gouttes de sang qui sont recueillies dans un microtube hépariné en plastique. Ce tube est soigneusement scellé et accompagné d'une fiche avec le nom de l'enfant et la date du prélèvement. Le tube est placé sous enveloppe timbrée à 1,30 F et confiée au service postal avec la mention ENVOI MEDICAL URGENT. Le prélèvement parvient ainsi au laboratoire dans les 4 jours qui suivent ce qui est suffisant pour éviter toute dégradation à l'intérieur du tube. Ce prélèvement est réalisé au rythme de 1 fois/semaine pendant les 2 premières années, puis 1 fois tous les 15 jours et enfin 1 fois/mois selon la tolérance de l'enfant. Le résultat est envoyé par le laboratoire à la fois aux parents et au médecin responsable ce qui permet d'ajuster le régime à distance si nécessaire sans obliger les parents à venir trop souvent en consultation. En effet,

b) la surveillance clinique, absolument irremplaçable est gênée dans notre expérience par l'éloignement de nos patients et leur résidence en région montagneuse. (3 malades sont domiciliés dans la Creuse, en

moyenne à 6 h de route de Lyon, 6 familles - soit 7 malades - sont originaires de la Savoie et de la Haute Savoie).

Dans les premières années qui ont suivi la mise en route du dépistage les hospitalisations initiales étaient très longues, souvent suivies de placement en pouponnière pour faciliter la surveillance du régime. Rapidement son apparus les écueils de cette méthode : hospitalisme et donc retard des acquisitions chez l'enfant, coupure avec la famille et difficultés pour faire poursuivre à celle-ci un régime au moment justement où il devient plus difficile à réaliser. Ultérieurement la durée d'hospitalisation initiale a été ramenée progressivement à 3 puis 2 mois avec un retour en famille immédiat s'il s'avère possible. En dehors d'incidents intercurrents, les hospitalisations ultérieures se réduisent à des séjours de 48 heures pour réévaluation ou exceptionnellement plus longs pour mise au point du régime. Nous essayons d'obtenir que les enfants nous soient montrés en consultation au rythme de 1 fois/mois pendant les 3 premiers mois, 1 fois/3 mois jusqu'à 2 ans, 1 fois/6 mois jusqu'à l'arrêt du régime, 1 fois/an ensuite. Ces consultations permettent :

- 1) de dépister des signes de carence en PHA : vomissements - erythème fessier - alopecie
- 2) de surveiller la croissance S.P. Nous nous référons aux courbes de SEMPE et PEDRON (OECDE).
- 3) d'évaluer le développement psychomoteur. Actuellement l'enfant est vu par le pédopsychiatre lors de l'hospitalisation initiale et à 1 an. La consultation permet au médecin de voir si les étapes essentielles de ce développement surviennent en temps voulu. A partir de 2 ans cette évaluation est complétée par un examen psychomotric (tests de Brunet-Lezine puis Termann-Merrill) en moyenne une fois par an.

- 4) d'aborder avec les parents les difficultés rencontrées dans la réalisation pratique du régime. Il est capital d'être disponible pour répondre aux questions car les parents sont souvent déroutés par cette maladie dont on les "menace" mais dont ils n'ont le plus souvent aucune expérience. Ce soutien psychologique est indispensable et permet la plupart du temps d'obtenir de la part de la famille une bonne collaboration. L'entretien permet également de préciser si le régime est correctement appliqué, sans laxisme ni trop grande méticulosité. Enfin, pour les enfants plus âgés qui, nous le verrons dans les résultats, présentent parfois des troubles caractériels, il est souvent utile de pouvoir s'entretenir des échecs scolaires, des difficultés familiales pour préciser le contexte psychologique et son éventuel retentissement sur le développement psychoaffectif.
- 5) Le maintien d'une consultation annuelle après l'arrêt du régime est indispensable afin de juger des résultats à long terme, de vérifier le bon développement pubertaire, de dépister un éventuel retentissement de l'hyperphénylalaninémie sous forme de troubles du comportement ou de convulsions. Enfin, chez les filles, cette surveillance à distance est d'autant plus indispensable qu'elles doivent savoir que la maladie dont elles sont porteuses peut entraîner en cas de grossesse des malformations graves du fœtus, avec important retard mental. Notre statistique est encore trop récente mais le problème va se poser dans les années qui viennent et doit donc être envisagé avec la famille et l'intéressée avant la survenue d'une grossesse.

c) [1113] dont les perturbations au cours des préyleptoriques ont été décrites par de nombreux auteurs, est vérifié tous les 6 mois dans les 2 premières années, tous les ans ensuite.

d) Un bilan biologique, comprenant :

- numération formule sanguine,
- ionogramme sanguin,
- glycémie, azotémie,
- calcémie - phosphorémie - phosphatases alcalines
- chromatographie des acides aminés sanguins

est réalisé également une fois par an ainsi qu'une mesure de l'âge osseux.

e) Une hospitalisation systématique à 1 an pour test de charge orale a été faite pour les 6 derniers malades. Pour les malades plus anciens, ce test de charge a été réalisé avant l'arrêt du régime avec contrôle de l'EEG et des chromatographies des acides préoliques urinaires avant et sous charge.

VI - L'ARRÊT DU RÉGIME

La date "idéale" d'arrêt du régime a varié au cours des années (49) mais dans l'ensemble, sauf cas exceptionnels, cet arrêt a été imposé par le comportement de l'enfant ou celui de sa famille. Actuellement nous essayons de la maintenir jusqu'à l'âge de 7-8 ans (21). La fréquence de survenue de difficultés scolaires à cet âge dans notre statistique nous obligera sans doute à remettre en question cette façon de procéder. D'un autre côté la poursuite intransigeante d'un régime mal accepté par l'enfant peut être génératrice de conflits et d'échecs et il est très difficile en pratique de trancher entre les avantages et les inconvénients du régime au-delà de cet

âge. Les publications de la littérature concernant les variations de QI après l'arrêt du régime sont d'ailleurs contradictoires et certains auteurs n'hésitent peu à affirmer qu'il y a plus d'inconvénients à poursuivre le régime trop longtemps qu'à l'arrêter trop tôt.

B I O L O G I E
et
E S S A I d e C L A S S E M E N T

Les critères cliniques et biologiques de chaque cas d'hyperphénylalaninémie ont montré que le déficit enzymatique peut être plus ou moins complet.

A - Différentes études ont permis de proposer des classifications dont les limites sont encore peu précises.

I - On retiendra d'abord celle de l'OMS (1968) (complétée à plusieurs reprises) qui distingue :

1°) La phénylcétonurie classique

- . la phénylalaninémie est > 290 mg/l (21), > 200 mg/l pour d'autres auteurs (29)
- . la tyrosinémie est normale ou basse (sans augmentation sous charge en phénylalaninémie (21)
- . le phénistix est très positif
- . la chromatographie des acides phénoliques urinaires est typique avec excrétion très augmentée de l'acide orthohydroxyphénylacétique (cette élévation serait spécifique de la maladie et ne se rencontrerait pas au cours des hyperphénylalaninémies non phénylcétonuriques (37).

La chromatographie révèle alors également des taches

plus importantes d'acide parahydroxyphénylacétique, parahydroxyphényllactique.

- . Enfin, la tolérance en PHA est faible (< 450 mg/jour)
- . Les tests de charge en phénylalanine montrent une élévation importante et prolongée de la phénylalaninémie avec augmentation des divers métabolites dans les urines alors que la tyrosinémie reste inchangée (29).

2°) Phénylcétonurie atypique se caractérise par une ascension plus lente de la phénylalanine et sa stabilisation à un niveau plus modéré (de 40 à 200 mg/l).

Excrétion de métabolites plus faible mais on trouve toujours cependant leur présence lors d'épreuve de charge. Ces chiffres doivent être confrontés à l'apport alimentaire pour ne pas négliger une phénylcétonurie typique recevant un régime pauvre en protéines (14).

La tolérance diététique est plus grande de l'ordre de 60 à 90 mg/kg /jour . On peut alors noter une ascension discrète de la TYR sous test de charge (5).

3°) Hyperphénylalaninémie persistante

- . Elévation modérée de la phénylalanine
- . Négativité constante du phénistix
- . La chromatographie des acides phénoliques urinaires peut faire apparaître, notamment au cours d'une charge, une élimination modérée de métabolites de la PHA (29).
- . Très large tolérance : 80 à 150 mg/kg/jour (29).

4°) Hyperphénylalaninémie transitoire

Liée à une immaturité enzymatique

. Si la tyrosinémie est élevée, l'immaturité a lieu au niveau du système d'oxydation de la TYR.

II - La classification de REY, proposée en 1969 distingue les cas selon le bloc métabolique présumé (44).

1°) Troubles de l'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine

Type I_a : superposable à la phénylcétonurie typique

Type I_b : déficit partiel comparable à une phénylcétonurie atypique

Type I_c : ou forme du 3e allèle. Lors d'une charge intraveineuse, la courbe d'épuration est alors indépendante de la concentration.

2°) Troubles de la transamination

Type II_a : déficit en PHA - transaminase

La phénylalaninémie est alors modérée tandis que la tyrosine est normale et augmente lors des charges

Type II_b : Retard de maturation.

3°) Troubles de l'oxydation de la Tyrosine (type III)

responsable alors d'une hypertyrosinémie nette alors que la phénylalaninémie est modérée.

B - L'intrication possible de tous ces critères biologiques, montre que devant une hyperphénylalaninémie néonatale, la classification n'est pas toujours évidente lors des premières semaines. De plus, chaque cas peut être évolutif dans le temps d'où la nécessité de ne pas "enfermer" définitivement un malade dans une classe donnée.

Des réévaluations périodiques se sont donc avérées nécessaires. Cette réévaluation est possible grâce à des épreuves de charge et a permis de classer différemment certains cas (5).

La classification de SCRIVER en 1973 tient compte de cette évolution dans le temps, en considérant 3 situations (21) :

- la phénylcétonurie classique
- la phénylcétonurie variant "mild" où la tolérance augmente avec l'âge
- la phénylcétonurie variant "transitoire" où les anomalies régressent plus ou moins rapidement.

C - Enfin, le problème est encore compliqué par l'identification de plusieurs formes variantes qui montrent que tous les problèmes ne sont pas encore résolus. On a ainsi identifié :

- des phénylcétonuries dues à un déficit en dihydroptéridine réductase (39) (32)
- des phénylcétonuries avec activité normale de la dihydroptéridine réductase, mais cependant un retentissement au niveau du métabolisme de la DOPA et du Tryptophane (3) (45).

Le dépistage de ces variantes est actuellement très difficile. On pensait pouvoir tester systématiquement l'activité enzymatique des fibroblastes (11). En fait, l'activité de la PHA-hydroxylase dans les fibroblastes est beaucoup trop faible pour être accessible à un dosage sensible et fiable. La seule possibilité est de prélever des hépatocytes par ponction biopsie de foie pour dosage enzymatique (celui-ci est actuellement réalisé à Lille et à Paris).

Ceci rend compte également de l'impossibilité de diagnostic anténatal. Il faudrait donc faire une ponction-biopsie de foie à tout nouveau-né porteur d'une hyperphénylalaninémie importante et persistante.

Toutes ces formes peuvent donc influencer le développement mental, le traitement est alors nettement plus lourd et des études sont encore actuellement en cours pour en rechercher les différentes composantes.

C'est ainsi que KOEPP (33) a étudié la réponse de différents sujets hyperphénylalaninémiques à une charge en protéine (3 g/kg) où ils ont distingué 2 groupes :

- l'un où l'excrétion urinaire des métabolites aromatiques de la PHA décline vers la fin de la charge. Ils proposent 2 explications :

- * Il y aurait une adaptation biochimique qui protège ces sujets des dégâts cérébraux
- * Il s'agirait de formes variantes

- l'autre où l'excrétion augmente durant toute la charge.

D - L'étude de nos 28 observations

Les résultats biologiques permettant de classer les observations, ont été mis sous forme de tableaux. Parmi celles-ci :

* 21 sont considérées comme des phénylcétonuries typiques avec cependant quelques remarques :

- 1°) dans 3 cas le phénistix a été trouvé initialement négatif ou positif à l'état de traces (observations 7, 17, 27).

Ceci montre que l'élimination des métabolites urinaires peut être retardée, et ainsi la valeur

relative du phénistix comme moyen de dépistage (2).

Dans 2 cas, la chromatographie des acides phénoliques urinaire est typique de PCU, la dernière est normale.

2°) Pour 2 observations (6 et 15) la tolérance en PHA est > 40 mg/kg mais les taux initiaux de PHA étaient suffisamment importants pour affirmer la PCU typique.

3°) Enfin, dans 3 cas (4, 6 et 15), lors des épreuves de charge orale en PHA, on a pu noter une ascension modérée de la Tyrosine ce qui serait en faveur

- d'un trouble de transamination associée
- soit une phénylcétonurie qui est devenue atypique en cours d'évolution. En effet, ces charges ont été réalisées respectivement à 6 ans 1/2, 6 ans et 3 ans.

* 5 cas sont des phénylcétonuries atypiques :

- En effet les taux sanguins de PHA sont plus modérés ;
- Le phénistix se positive tardivement ou lors de charge ;
- La tolérance est > 60 mg/kg.

seule l'observation n° 28 avait une tolérance à l'âge de 1 an = 40 mg/kg mais dans ce cas, la charge orale en PHA nous a été d'un apport utile : L'ascension du taux de PHA lors de la charge a été modérée ; la chromatographie des acides phénoliques urinaire pratiquée sous charge est atypique avec absence des acides paraOHPA et paraOHPL.

* 2 cas sont des hyperphénylalaninémies persistantes (frère et soeur : observations 11 et 26). L'élévation de la PHA est modérée. Le phénistix est négatif dans les 2 cas.

La chromatographie des acides phénoliques urinaires est de type PCU pour l'une d'elles.

Enfin, la tolérance est large.

Au total 14 enfants ont subi au moins une fois, une charge orale en PHA, soit pour réévaluation, soit dans le cadre du bilan avant arrêt de régime. Or on peut dire que dans tous ces cas, la charge orale en PHA, avec le protocole suivi (100 mg/kg), ne nous a apporté que peu de renseignements supplémentaires. Certains auteurs utilisent d'autres protocoles tel BATTIN qui pratique des charges orales avec 200 mg/kg (5).

REEVALUATIONS - CHARGES ORALES (100 mg/kg PHA)												
NOMS Observation	PHA mg/l TYR mg/l	Phénis- tix	Chromatogra- phie acides phénoliques	Tolérance à 1 an (mg/kg)	Age (ans)	PHA mg/l départ/4h/24h	TYR (départ/ maxi.)	Chroma- tograp- hie	Age	PHA (mg/l) départ/4h/24h	TYR départ/ maxi.	Chroma- tograp- hie
DEP... N° 2	248 TYR 13	++	Typique	36 mg/kg	6ans	166/712/252	non modifié		7ans 1/2	180/355/240	non modifié	
TER... N° 3	450	+++	Typique	40 mg/kg								
DEV... N° 4	300	+++	Typique	40mg/kg	4ans 1/2	136/240/210	légère augmen- tation 8→16 (9h)		6ans 1/2	220/320/284	11/ 34,5 (9h)	Typique
ABB... N° 5	460 TYR 23	++	Typique	faible mais ré- gime non fait								
STO... Laurent N° 6	600	++	Typique	43 mg/kg	6ans	188/336/228	8/32,5 (48h)					
SAU... N° 7	760	traces	Typique	35 mg/kg								
CHA... N° 8	610	+++	Typique	44 mg/kg	5ans 1/2	310/450/225	non modifié					
SAR... N° 10	510 TRY 22	++	Typique	28 mg/kg	7ans	146/245/144	8/18 (6h)	Typique				
REU... N° 12	750 TYR 40	++	o OHPA + para OHPA++ paraOHPL+++	40 mg/kg	7ans	170/277/210	non modifié	Typique				
GRO... N° 13	640 TYR 25	++	Typique	23 mg/kg	2ans 2mois	140/300/280	non modifié		6 ans	197/360/296	non modifié	Type PCU
STO... Véronique N° 15	550	+	Typique	52 mg/kg	3ans	180/332/248	8/28 (15h)					

LAM... N° 1	300	négatif puis positif	Typique	60mg/kg	8 ans	66/264/138	non modifié		11 ans 3mois	132/244/109	non modifié	Type PCU
GAG... N° 9	180	négatif ou traces	normale ou type PCU	71mg/kg	3mois	188/320/174	non modifié	typique				
HEN... N° 14	232 TYR 13	négatif positif sous charge	o OHPA + para OHPA + para OHPL +	70mg/kg	2mois	170/320/224	non modifié		7ans	170/306/164	10/17 (9h)	
					1an 3mois	126/380/268	non modifié					
CLO... N° 18	208	négatif positif sous charge	Type PCU	60mg/kg	1mois 1/2	200/272/244	non modifié		9mois	108/300/200	8/20 (21h)	typique PCU
JEU... N° 28	298	négatif	Normale	40mg/kg	1an	57/190/130	2,5/6 (24h)	o OHPA +++ paraOHPA+ paraOHPL+				

HYPERPHENYLALANINEMIE SANS PCU

COT... Xavier N° 11	195 puis 348 TYR 26	négatif	Type PCU	130mg/kg	1mois	172/292/186		type PCU				
COT... Alexiane N° 26	150 puis 220	négatif	?	72mg/kg (1an) 120mg/kg à 2ans								

G E N E T I Q U E

I - LA TRANSMISSION

1°) PENROSE en 1935 a montré que la transmission génétique de la phénylcétonurie se faisait selon le mode récessif autosomique. Donc théoriquement dans une fratrie, le risque d'avoir un enfant

- { - atteint est de 25%
- { - porteur est de 50%
- (hétérozygote)
- { - sain est de 25%
- (homozygote)

Nous avons voulu essayer de vérifier ce mode de transmission. Pour les 27 familles étudiées, le nombre total d'enfants dans la fratrie est de 80 parmi lesquels 33 sont atteints, soit 41,25% d'enfants atteints dans la fratrie. Cette discordance peut s'expliquer pour différentes raisons :

- le groupe n'est pas homogène. Cependant, en ne considérant que les phénylcétonuries typiques, pour un nombre total d'enfants de 62, 24 enfants sont atteints dans la fratrie soit 38,7%.

- Il existe parmi nos observations des formes "familiales" de phénylcétonurie, c'est-à-dire dans laquelle plusieurs enfants sont atteints. En effet, 5 familles ont au moins 2 enfants atteints

2 familles présentent des phénylcétonuries chez des cousins. Enfin dans 5 cas, il s'agit d'enfants uniques.

De toute façon, de tels chiffres ne sont statistiquement pas valables, et cette discordance ne s'explique donc pas. Il est à noter qu'une telle discordance avait été remarquée par DHONDT (17) et par JERUIS (21).

2°) Sex_Ratio

Parmi les 28 observations étudiées, il y a :

16 filles et 12 garçons.

De même, si on considère l'ensemble des enfants atteints dans la fratrie, il y a 18 filles pour 15 garçons. Donc le "sex ratio" est respecté.

3°) La fréquence de la maladie est d'environ 1/12000.

II - LE DEPISTAGE DES HETEROZYGOTES

Le dosage de l'activité de la phénylalanine hydroxylase serait le seul moyen de diagnostic précis de l'atteinte et de l'hétérozygotie. Mais l'abord n'est pas facile étant donné la localisation uniquement hépatique de l'enzyme et la difficulté des techniques de dosage.

On a donc recours à des moyens indirects mais les résultats sont encore peu probants. Parmi ces méthodes, 2 sont courantes :

- la charge orale en phénylalanine

proposée par HSIA en 1957 (28) la méthode consiste à donner au sujet, à jeun depuis 8 heures, une dose de 100 mg/kg en phénylalanine per os. On étudie les variations de la phénylalaninémie et de la tyrosinémie aux temps 0 1 2 3 4 heures.

Une comparaison entre témoins et hétérozygotes a permis de donner les taux de variations à chacun des temps et l'étude du rapport phénylalanine sur tyrosine (20).

Cependant, beaucoup d'auteurs ont montré que le chevauchement entre les 2 groupes reste très important (17) (21).

- La charge intra-veineuse selon la technique de Later et Quincy a été étudiée dans la thèse de Madame MASSON (36).

Le protocole : injection de 15 mg/kg de L. phénylalanine en solution à 3%, puis dosage de la phénylalaninémie par fluorimétrie selon CAMAN et ROBINS, de la tyrosinémie selon WALKES et UDENFRIEND aux temps 0, 20, 40, 60, 80 minutes. C'est cette méthode qui est utilisée dans le service chez les parents et les frères et soeurs des enfants atteints.

Les résultats sont exprimés sur des courbes comportant

- { - une zone témoin
- { - une zone de chevauchement
- { - une zone hétérozygote

Parmi les familles étudiées, tous les parents ayant subi une charge en phénylalanine, sont soit dans la zone d'hétérozygotisme soit dans la zone de chevauchement.

On a essayé également d'étudier le rapport phénylalanine sur tyrosine pour classer les individus . Une étude de MAMELLE aurait permis d'obtenir des valeurs discriminatives permettant de classer les sujets avec risque inférieur à 5 %, en étudiant ce rapport à 80 minutes (35).

Nous avons groupé nos résultats personnels sous forme de tableaux. Les valeurs admises pour le rapport P/T (Phénylalanine/Tyrosine) sont :

- pour les sujets normaux : $1,30 \pm 0,24$
- pour les hétérozygotes : $2,58 \pm 0,53$

En fait, si on part du principe que les mères sont "hétérozygotes obligatoires", on trouve comme valeur moyenne du rapport P/T à 80' 2,19 (en ne considérant que les mères de PCU typiques).

On a donc admis comme hétérozygotes les parents ayant un rapport $\geq 1,80$ (± 2 écarts types = environ 95% de la population).

1°) Parmi les PCU typiques 32 parents ont été étudiés, 16 seulement sont hétérozygotes.

6 résultats sont "douteux" situés entre normal et hétérozygote
10 résultats seraient normaux. Ces résultats sont surprenants :
en effet d'une part, les mères sont théoriquement hétérozygotes obligatoires
(6 mères ont des résultats normaux).

d'autre part, il existe 3 couples où les 2 parents devraient être
considérés comme normaux. On peut donc mettre en doute la valeur de ces charges
(qualité du produit ...).

2°) 5 parents dont les enfants présentent une PCU atypique, ont
subi une charge en PHA

1 est hétérozygote

2 résultats seraient normaux

2 sont douteux alors que sur la courbe proposée
par Madame MASSON, ces parents sont franchement dans la zone d'hétérozygotisme.

3°) Une famille dans laquelle 2 enfants présentent une hyperphénylalaninémie a été étudiée : les 2 parents sont hétérozygotes.

L'étude de ce rapport ne nous a donc pas beaucoup apporté pour la
détection des hétérozygotes.

- Enfin, certains auteurs ont pensé que l'élévation de l'acide
o OHPA urinaire au cours de l'épreuve de charge, serait un apport utile pour
le dépistage des hétérozygotes (37).

De toute façon, bien que de nombreuses méthodes aient mis
en évidence des différences significatives entre témoins et hétérozygotes,
aucun paramètre n'est applicable à un cas particulier.

III - RELATIONS ENTRE EXPRESSIVITE DE LA MALADIE ET GENETIQUE

- Elle n'ont pu être établies, en raison de l'abord difficile de l'enzyme. En effet, l'expression biologique et l'expression clinique peuvent être très différentes au sein d'une même famille.

- La théorie d'un 3ème allèle a été évoquée par WOOLF en 1971, pouvant expliquer le polymorphisme de la maladie.

IV - Le problème majeur reste le "Conseil Génétique" pour les parents ayant des antécédents de phénylcétonurie ou des enfants malades.

- Il y a possibilité de déterminer les sujets hétérozygotes avec toutes les réserves faites plus haut.

- Le dépistage anténatal demeure impossible pour l'instant. Il semblait y avoir espoir dans l'étude de l'activité enzymatique dans les cultures de fibroblastes, permettant la détection des formes variantes. Cette activité devrait pouvoir être étudiée également au niveau des cellules amniotiques (25). En fait, des études sont en cours actuellement mais se heurtent à des problèmes techniques tenant à la faible activité de la PHA-hydroxylase des fibroblastes et des cellules amniotiques.

N°	CHARGE IV (mg/100 ml)				PHA/TYR (mg/100 ml) à 80 minutes			
	Mère	Père	Conclusion		Mère	Père	Conclusion	
			Mère	Père			Mère	Père
...	Base : 4,8 Pic : 7,4 (40')		Hétéro- zygote		5,8/1,2 = 4,83		Hétéro- zygote	
...	Base : 1,6 Pic : 3,4 (40')	Base : 1,6 Pic : 3,2 (20')	Hétéro- zygote	Chevauche- ment	3,2/1,5 = 2,13	2,7/1,6 = 1,69	Hétéro- zygote	douteux
...	Base : 2 Pic : 2,7 (20')	Base : 1,6 Pic : 2,3 (20')	Hétéro- zygote	Hétéro- zygote	2,3/2 = 1,15	2/2,7 = 0,74	Normal	Normal
...	Base : 1,6 Pic : 3,4 (20')	Base : 1,6 Pic : 3,9 (20')	chevauc- hement	Chevauc- hement	2/1,6 = 1,25	2,3/1,4 = 1,64	Normal	Douteux
...	Base : 2,7 Pic : 5 (20')	Base : 2,7 Pic : 4,5 (20')	Hétéro- zygote	Hétéro- zygote	3,9/1,2 = 3,25	3,6/1,7 = 2,11	Hétéro- zygote	Hétéro- zygote
...	Base : 1,8 Pic : 4,5 (20')	Base : 2 Pic : 3,3 (40')	Hétéro- zygote	Hétéro- zygote	3/1,5 = 2	2,5/1,7 = 1,47	Hétéro- zygote	Normal
...	Base : 1,8 Pic : 4,1 (20')	Base : 1,8 Pic : 3,9 (40')	Chevauc- hement	Hétérozy- gote	2,3/1,2 = 1,91	3,2/1,7 = 1,88	Hétéro- zygote	Hétéro- zygote
...	Base : 3,9 Pic : 4,8 (60')	Base : 2,8 Pic : 3,8 (60')	Hétéro- zygote	Hétéro- zygote	4,2/1,4 = 3	3,3/1,3 = 2,54	Hétéro- zygote	Hétéro- zygote
...	Base : 1,5 Pic : 3,8 (20')	Base : 1,5 Pic : 3,4 (20')	Chevauc- hement	Chevauc- hement	2/1,4 = 1,42	2,2/1 = 2,2	Normal	Hétéro- zygote
...	Base : 2,3 Pic : 3,3 (20')	Base : 1,72 Pic : 4,8 (20')			2,1/1,2 = 1,75	1,9/1,2 = 1,58	Douteux	Douteux
...	Base : 1,7 Pic : 3,8 (20')	Base : 1 Pic : 2,8 (20')	Hétéro- zygote	Limite	2,5/1,3 = 1,92	2/0,9 = 2,22	Hétéro- zygote	Hétéro- zygote
...	Base : 2,2 Pic : 5,2 (20')	Base : 1,3 Pic : 3,3 (20')	Hétéro- zygote	Chevauc- hement	2,2/1 = 2,2	3,3/1,1 = 3	Hétéro- zygote	Hétéro- zygote
...	Base : Pic : 6,8 (20')		Hétéro- zygote		2,6/1,8 = 1,44		Normal	
...	Base : 1,3 Pic : 3,4 (20')	Base : 1,5 Pic : 3,4 (20')			2/1,2 = 1,66	2,4/1,5 = 1,60	douteux	douteux
...	Base : 1,4 Pic : 3,3 (10')	Base : 2,1 Pic : 3,8 (10')		Chevauc- hement	1,8/1,45 = 1,24	2,4/1,9 = 1,26	Normal	Normal
...	Base : 1,3 Pic : 4,25 (20')	Base : 1,95 Pic : 4,75 (20')	Hétéro- zygote	Hétéro- zygote	1,95/1,8 = 1,08	3,2/2,4 = 1,33	Normal	Normal
...	Base : 1,3 Pic : 4 (20')	Base : 1,6 Pic : 4,1 (20')			3,3/0,9 = 3,66	2,5/0,7 = 3,57	Hétéro- zygote	Hétéro- zygote

LES	CHARGE IV (mg/100 ml)				PHA/TYR (mg/100 ml) à 80 minutes			
	Mère	Père	Conclusion		Mère	Père	Conclusion	
			Mère	Père			Mère	Père
.	Base : 1,8 Pic : 3,3		Chevauchement		2,3/1,6 = 1,43		Normal	
.	Base : 2,2 Pic : 3,8 (20')	Base : 1,7 Pic : 2,9 (20')	Hétérozygote	Hétérozygote	2,5/1,6 = 1,56	/1,2 = 1,75	Douteux	Douteux
.	Base : 1,1 Pic : 2,5 (20')	Base : 1,8 Pic : 4,4 (20')		Hétérozygote	1,8/1,2 = 1,5	2/1 = 2	Normal	Hétérozygote

HYPERPHENYLALANINEMIE

..	Base : 2,4 Pic : 4,4 (20')	Base : 1,1 Pic : 3,4 (40')	Hétérozygote	Douteux	2,4/1,30 = 1,85	3,4/1,2 = 2,83	Hétérozygote	Hétérozygote
----	----------------------------------	----------------------------------	--------------	---------	--------------------	-------------------	--------------	--------------

R E S U L T A T S

=====

Les 28 enfants étudiés, ont bénéficié d'un dépistage à la naissance et de la mise en route du traitement précoce. Cependant les résultats restent assez variables. Nous envisagerons 3 paramètres essentiels de résultats :

- Le développement staturopondéral
- Le tracé électroencéphalographique
- Le développement psychomoteur et psychointellectuel.

I - LE DEVELOPPEMENT STATUROPONDERAL

1°) La taille

Elle n'est pas influencée par le régime dans la mesure où celui-ci n'est pas carencé. On a pu observer dans de rares observations des arrêts de progression staturale lors d'erreur de régime, qui reprend spontanément après correction.

Le seul retard statural important a été noté dans l'observation n° 1. Plusieurs causes sont intriquées :

- le régime pauvre en PHA a été en effet carencé, entraînant de longues périodes d'hypophénylalaninémie.
- l'enfant a présenté des épisodes infectieux à répétition
- un syndrome de TURNER a été éliminé.

- La courbe d'évolution staturopondérale de cette enfant a été reproduite. On peut noter qu'un retard existait dès la naissance, de l'ordre de - 2 DS pour la taille. Ce retard s'est considérablement aggravé entre la 1ère et la seconde année (passant de - 2 à - 4 DS) correspondant effectivement à un déséquilibre dans le régime. Par la suite la courbe évolue régulièrement sur le canal - 3, - 4 DS ce qui pourrait faire envisager une autre cause de retard staturopondéral, peut être lié également au retard mental, problème non encore élucidé.

2°) Sur le plan pondéral nous nous sommes heurtés à 2 ordres de difficultés.

- L'obésité : en effet l'apport calorique du LOFENALAC est très important. De plus, il n'y a pas de restriction en glucides dans le régime.

Nous avons rencontré une obésité chez 4 enfants qui ont un très gros appétit (observations 7, 15, 17, 19). Pour certains d'entre eux, le Lofenalac a alors été remplacé par l'AMINOGRAN qui apporte moins de calorie.

- L'anorexie. Le problème le plus souvent rencontré lors de ce régime est la mauvaise acceptation du Lofenalac.

Pour de nombreux enfants, il a existé des périodes de refus du Lofenalac qui ont pu parfois être minimisées par la diversification du régime.

Dans 4 cas, l'anorexie a persisté, ne s'accompagnant d'une légère hypotrophie que pour 1 enfant (- 2 DS/taille) observation n° 23.

Dans l'ensemble le développement staturopondéral actuel est satisfaisant mais il faut remarquer qu'aucun enfant n'a encore atteint sa taille définitive.

CROISSANCE SOMATIQUE DES FILLES DE LA NAISSANCE A 19 ANS

- 105 -

Chaque fois que la courbe franchit la verticale des années et des mi-années, il est possible de déterminer, au $\frac{1}{2}$ cm ou à 200g près, la valeur théorique par interpolation de la taille ou du poids à ces âges.
(voir au verso le calcul de l'accroissement annuel)

NOM: LAM

Prénom: _____ Sexe: ♀

Date de Naissance: 16/12/66

N° du Dossier: _____

TAILLE

POIDS

TAILLE

POIDS

II - L'ELECTROENCEPHALOGRAMME

Nous avons étudié le tracé à la naissance puis l'apparition éventuelle d'anomalie correspondant ou non à l'arrêt du régime.

1°) Pour les PCU typiques

Sur 21 enfants 5 présentaient à la naissance des anomalies à type de signes irritatifs pour 4 d'entre eux et pour la dernière une surcharge lente postérieure. Ces anomalies ont disparu dans tous les cas après la mise au régime.

L'évolution a ensuite montré :

- 12 EEG normaux alors que le régime est arrêté pour 3 d'entre eux, en cours d'élargissement pour d'autres ;
- 4 fois des anomalies discrètes à type d'instabilité, de dysrythmie ou de sensibilité à l'hyperpnée (pour l'un d'entre eux le régime n'est pas suivi) ;
- 4 EEG montrent des signes irritatifs parmi lesquels :

1 a abandonné le régime (obs. n° 5)

1 montrait des signes irritatifs avant arrêt du régime (obs. n° 2).

2 ont présenté des décharges irritatives soit après arrêt du régime, soit lors d'une charge en PHA (obs. N° 4, 13).

1 enfant n'a pas eu d'EEG et ne suit pas son régime (obs. n° 8).

2°) Parmi les phénylcétonuries atypiques

Les 5 observations montraient un EEG normal à la naissance.

Actuellement 4 EEG sont normaux

1 EEG présente des signes irritatifs, un tracé irrégulier et instable, non modifiés ni sous charge en PHA, ni par l'arrêt du régime (observation n° 1).

3°) Parmi les hyperphénylalaninémies

- l'un présentait des signes irritatifs au début puis s'est normalisé et n'est pas modifié après arrêt du régime (observation n° 11).

- l'autre était normal à la naissance mais présente après régime élargi des aspects suspects en somnolence (observation n° 26).

Il semble donc, comme l'ont montré certains auteurs (15) qu'il n'y a pas de chargement majeur à l'arrêt du traitement (il y a cependant 2 observations pour lesquelles les signes irritatifs sont apparus après arrêt du régime ou lors d'une charge en PHA).

III - LE DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR ET PSYCHOINTELLECTUEL

A - PCU typiques

1°) Le quotient de développement ou quotient intellectuel

Méthode : Durant la première enfance, on évalue le développement psychomoteur selon la méthode de BRUNET-LEZINE qui comporte des épreuves d'intelligence sensorimotrice et de coordination. Puis à partir de 5 ans, on fait appel aux méthodes soit de Terman-Merrill soit du WISC.

Parmi les 21 observations il y a 11 filles et 10 garçons. 11 ont été chiffrés précisément grâce aux tests, 10 ont été simplement estimés soit, vu le jeune âge, soit en raison de l'impossibilité de subir les tests.

- 15 sont $\geq$ 90
- 5 ont un QI compris entre 65 et 75 parmi lesquels 2 n'ont pas suivi de régime (observations 5 et 8)
- 1 a un QI = 80 (observation n° 10).

2°) La scolarité

C'est au moment de l'âge scolaire que surviennent essentiellement les difficultés, même si l'enfant semble avoir eu un développement normal jusque là. C'est également au moment de la scolarité que le régime devient souvent irrégulièrement suivi.

Parmi les 15 Phénylcétonuries typiques d'âge scolaire

2 sont en IMP

4 sont en classe de Perfectionnement

8 suivent une scolarité classique avec quelques difficultés
au moins pour 3 enfants (redoublement)

1 dont la scolarité n'est pas connue.

Parmi les difficultés rencontrées, il y a souvent des difficultés d'écriture, ce qui montrerait bien une certaine maladresse dans cette maladie. Viennent ensuite les difficultés en calcul.

3°) Etude de la personnalité et de l'affectivité.

Sans noter de véritables troubles du comportement, comme il était décrit autrefois (42), on retrouve cependant des traits de caractère très fréquemment (43), parmi lesquels instabilité, agitation, émotivité, anxiété. Les caractères s'expriment très différemment avec pour extrêmes une agressivité rencontrée chez un enfant (observation n° 8) et un mutisme scolaire durant plusieurs années dans le cas d'un autre enfant (observation n° 5).

Dans 5 cas, les troubles étaient tels qu'ils nécessitèrent une prise en charge psychologique (observations n° 2, 4, 5, 6, 16). En outre, l'anxiété de ces enfants est souvent majorée par les problèmes familiaux : en effet, la survenue d'une telle maladie au sein d'une famille joue souvent un rôle révélateur des conflits latents.

4°) Les problèmes "mineurs"

Des études récentes ont mis en évidence quelques difficultés (46) particulières à ces enfants.

- Le développement du langage :

L'examen comporte une étude :

- * des possibilités articulatoires et phonétiques
- * du vocabulaire
- * de l'expression, de la compréhension
- * enfin du climat psychologique familial dans lequel l'enfant se développe.

Bien que tous les enfants aient été traités tôt, on note encore un retard de langage dans 10 observations.

Ces observations correspondent généralement aux enfants dont le QI est le plus bas, sauf dans 4 cas où l'évolution est normale et où la rééducation orthophonique est alors bénéfique.

Dans 3 cas les difficultés sont probablement aggravées par un bilinguisme familial (observations 3, 5 et 24).

On ne peut donc pas affirmer que le degré de déficience linguistique est en corrélation avec le degré de retard mental, autrement dit qu'il n'y aurait pas de dissociation entre possibilités mentales et possibilités verbales, comme il a été noté par certains auteurs (24).

Le problème de retard de langage reste donc encore trop fréquent chez ces enfants.

- Troubles de psychomotricité :

Nous étudions essentiellement les troubles du contrôle manuel, l'évolution de la latéralisation, les apprentissages graphiques et enfin le schéma corporel. Parmi nos observations, une maladresse a été retenue dans 5 cas ne nécessitant une rééducation que pour 3 d'entre eux (observations 6, 10 et 15).

- Enfin, les signes cérébelleux, le tremblement fréquemment décrits n'ont jamais été observés dans notre étude.

B - Parmi les 5 Phénylcétonuries atypiques

3 sont des bons résultats :

- l'une est encore très jeune (observation n° 28)
- l'une a un QI = 104 à 7 ans. La scolarité est normale avec excellents résultats. Il n'y a aucun trouble annexe (observation n° 14).

- la dernière a un QI = 116 à 7 ans. La scolarité est normale avec bons résultats. Il n'y a aucun trouble caractériel, pas de retard de langage, pas de troubles de la motricité fine. (observation n° 18).

2 sont des mauvais résultats

- L'observation n° 1 pour laquelle les problèmes ont été très nombreux et intriqués :

- * fréquentes périodes prolongées en hypophénylalaninémie
- * milieu familial frustré
- * hôpitalisme très important
- * autre cause de retard psychomoteur, peut être en relation avec le retard staturopondéral.

Actuellement cette enfant a un QI évalué à 60, accuse un important retard scolaire puisqu'elle est en IME, présente un retard de langage nécessitant des séances d'orthophonie (ce retard est sans doute aggravé par un bilinguisme familial). Enfin une maladresse est notée.

- L'observation n° 9. Son QI est évalué à 75 cet enfant est en classe de perfectionnement, présente un retard de langage nécessitant des séances d'orthophonie, est malhabile ; enfin son comportement est assez variable et plutôt agité.

Là encore plusieurs problèmes sont intriqués :

enfant de mère célibataire les séjours hospitaliers et en pouponnière ont été importants. Rendu ensuite quelques temps à sa mère, il fut placé en nourrice définitivement et il existe un conflit mère-nourrice.

C - 2 observations d'hyperphénylalaninémie persistante
(frère et soeur)

Les résultats sont bons (QI > 100). La scolarité du plus grand est normale avec résultats moyens mais on peut noter cependant pour cet enfant quelques troubles caractériels. De plus, les taux sanguins de PHA sont remontés relativement hauts après élargissement du régime.

DISCUSSION DES RESULTATS

=====

I - LES PERFORMANCES INTELLECTUELLES

1°) En fonction de la date de début de régime

Les mises au régime s'échelonnent entre 9 jours et 80 jours d'âge.

a) Phéylcétonuries typiques

- 12 enfants ont été traités avant le 30ème jour. Parmi ceux-ci 9 enfants ont un développement sensiblement normal et seulement 3 enfants ont un QI compris entre 65 et 75.

Parmi les 3 enfants qui accusent un retard :

- observation n° 3 : hospitalisée ou placée en pouponnière les 2 premières années, les passages en hypophénylalaninémie ont été nombreux. Rendue à sa famille à l'âge de 2 ans, le régime est alors très mal suivi et abandonné.
- observation n° 5 : le régime n'a jamais été suivi chez ce fils de boucher.
- observation n° 7 : on peut considérer que le régime a été abandonné à l'âge de 1 an.

- 9 phénylcétonuries typiques ont été traitées après le 30ème jour :

{ 6 ont un développement normal avec QI $\geq$ 90
{ 3 accusent un retard avec QI compris entre 72 et 80 :

* L'observation n° 2 pour laquelle on note :

- Hospitalisation et placement en pouponnière ont été permanents au cours des 2 premières années.
- Passages en hypophénylalaninémie prolongés et avec un taux très bas (< 10 mg/l) durant la première année.
- Ecart de régime dès l'âge de 4 ans.

* Observation n° 8 :

- Le régime n'est pas suivi, dès que l'enfant est rendu à sa famille.

* Observation n° 10 :

- Des troubles caractérisés sont apparus lors de la seconde année alors que les taux sanguins de PHA étaient corrects. Au cours de la 3ème année, les nombreux écarts de régime ont été responsables des taux sanguins de PHA constamment trop hauts.

b) Phénylcétonuries atypiques

1 enfant a été traité avant le 30e jour. Le développement psychomoteur est normal mais l'enfant n'est âgée que de 1 an.

Les 4 autres ont été traités après le 30ème jour :

- 2 ont un QI > 100 et suivent très bien leur régime
- 2 ont un QI respectivement à 67 et 78 :

L'observation n° 1 pour laquelle les problèmes ont été multiples, et l'observation n° 9 où les conditions familiales ne sont pas favorables.

c) Hyperphénylalaninémies

Les 2 enfants (frère et soeur) ont été traités avant le 30e jour et ont un développement psychomoteur normal.

Il semble donc bien que la mise au régime le plus précocement possible soit un élément de meilleur pronostic (ceci est particulièrement net pour les phénylcétonuries typiques). Ce fait est particulièrement bien illustré par les familles où il y a 2 enfants atteints, le second étant alors forcément traité plus tôt (familles STO..., KUT...).

2°) Certains auteurs ont comparé les performances intellectuelles d'enfants phénylcétonuriques traités tôt et d'enfants témoins. Il existerait une différence de quelques points dans leur QI (47) ; ceci reflèterait un handicap léger lié à la maladie même bien traitée, dont le régime serait peut être responsable (12) (Etude de DOBSON (18)).

Il faudrait pouvoir tester les frères et soeurs de nos enfants à l'entrée en cours Préparatoire et en 6ème par exemple, mais ce travail n'a pu être réalisé faute de temps et de personnel.

II - LES RESULTATS SONT FONCTION DE LA MANIERE DONT LE REGIME A ETE SUIVI

Nous avons pour celà, calculé le pourcentage

- des taux < 30 mg/l d'une part,
- des taux > 200 mg/l d'autre part

En effet, nous pensons que cette étude reflète la façon dont le régime est suivi en considérant que les taux < 30 mg/l doivent rester au-dessous de 10% et les taux > 200 mg/l au-dessous de 20%.

Parmi les 17 phénylcétonuriques typiques où cette étude a pu être faite, nous avons :

- 10 régimes bien suivis et contrôlés ; ces enfants ont tous un bon développement psychomoteur.

- 4 régimes médiocrement suivis ou surveillés : l'un au moins des pourcentages est trop élevé). Les QI sont alors respectivement à 74, 80, 90, 98 (ce dernier chiffre est probablement surestimé).
- 3 régimes mal ou non suivis. Les QI de ces enfants sont alors respectivement à 72, 75, 90.

Il faut cependant noter que l'enfant dont le QI est évalué à 90 ne suit pas son régime (diabète associé). Cet enfant n'a pas été revu dans le service au-delà de sa 4ème année et le QI actuel est probablement plus faible.

Parmi les 4 enfants présentant une phénylcétonurie atypique, 3 sont de bons résultats (les taux ont toujours été bien contrôlés) 1 est un mauvais résultat et correspond à une hypophénylalaninémie importante (les taux < 30 mg/l sont de l'ordre de 17%).

Les 2 enfants hyperphénylalaninémiques ont toujours eu des taux bien contrôlés et ont de bons résultats.

III - LES RESULTATS SONT FONCTION DE LA DATE D'ARRET DU REGIME

Nous essayons pour les phénylcétonuries typiques et atypiques de maintenir un régime jusqu'à l'âge de 7-8 ans.

16 enfants ont actuellement arrêté leur régime

{ 12 PCU typiques
 3 PCU atypiques
 1 hyperphénylalaninémie.

1°) Les PCU typiques

Parmi les 12 enfants nous excluons les 4 enfants qui n'ont jamais suivi un régime correct (observations 5, 7, 8, 17). L'âge d'arrêt de régime s'échelonne entre 6 ans et 8 ans sauf une enfant qui abandonne son régime à l'âge de 2 ans et dont le résultat est bien sûr déplorable (observation n° 3).

Or, nous avons remarqué la survenue de difficultés scolaires ou d'une légère dégradation du QI dès le début des écarts de régime ou après arrêt de régime dans 6 cas.

Dans un seul cas, il existait incontestablement un retard psychomoteur avant arrêt du régime (observation n° 2) avec EEG perturbé. L'arrêt du régime n'a alors pas modifié l'état clinique.

De plus chez 2 enfants (observations n° 4, 13). L'EEG a été aggravé par l'arrêt du traitement.

2°) Parmi les 3 PCU atypiques dont le régime est arrêté.

1 enfant garde un excellent résultat, tant du point de vue résultat scolaire que EEG après arrêt du traitement.

Les 2 autres enfants présentaient un retard avant l'arrêt du régime. L'EEG n'est perturbé que pour l'une d'elles, ces troubles existant avant l'arrêt du régime.

3°) Pour une enfant hyperphénylalaninémique, le régime est arrêté. Le résultat est bon mais on peut noter tout de même l'existence chez cet enfant de troubles caractériels : enfant hyperanxieux, émotif et lent. Ces troubles seraient-ils davantage liés au régime qu'à la maladie elle-même ?

Ces résultats nous inciteraient plutôt à rester plus vigilants et à poursuivre le régime plus longtemps si possible.

Les avis cependant sont encore très variables dans la littérature. Tandis que certains auteurs ont montré qu'il n'y a pas de dégradation lorsque le régime est arrêté entre 3 et 5 ans. (14), (26), (46), d'autres auteurs ont étudié 2 groupes d'enfants :

- l'un pour lequel le régime a été arrêté
- l'autre pour lequel le régime a été simplement élargi.

Il semble que l'arrêt complet du régime, amène une chute des progrès intellectuels chez beaucoup de patients (50).

IV - LES RESULTATS SONT FONCTION DES FACTEURS D'ENVIRONNEMENT (29)

- Il faut insister sur le rôle prépondérant du climat familial sur le pronostic de la maladie. De fait, les parents dont le niveau intellectuel est satisfaisant et qui comprennent et acceptent la nécessité du régime, sont à même de surveiller correctement le respect du régime et l'évolution de leurs enfants. La coopération familiale est donc essentielle et le régime est dans l'ensemble d'autant mieux suivi que le QI parental est plus élevé (46). La toute récente création d'une association d'aide aux parents d'enfants phénylcétonuriques contribuera sans doute au soutien psychologique des familles.

- De plus, nous avons déjà noté l'influence d'un mauvais climat familial sur l'anxiété et l'émotivité de ces enfants.

- Enfin, les conditions d'élevage peuvent influencer le pronostic. C'est ainsi que pour nos observations les plus anciennes, les durées d'hospitalisation ont été importantes et répétées. Les résultats sont médiocres.

L'hospitalisation initiale trop longue et les placements prolongés ont en effet 2 écueils :

- * Hospitalisme chez l'enfant avec ce que cela entraîne pour le QI ultérieur et les troubles caractériels (les 3 premières observations entrent dans ce cadre).

- * Rejet de l'enfant par la famille et surtout rejet des contraintes du régime aboutissant soit à un placement prolongé soit à l'abandon précoce du régime (ceci a été vérifié chez 4 enfants).

Actuellement nous réduisons au minimum ces temps d'hospitalisation. Un seul enfant est placé en permanence en raison de l'incapacité de poursuivre le régime dans le milieu familial. Son développement psychomoteur est actuellement normal malgré un discret retard de langage mais nous émettons des réserves pour l'avenir.

C O N C L U S I O N S

=====

Un système de screening néonatal de la phénylcétonurie a été mis en place dans la région Rhône-Alpes par l'Association Régionale pour l'étude des maladies métaboliques de l'enfant depuis 1968.

Le devenir de 28 enfants a été étudié, parmi lesquels :

- 21 phénylcétonuries typiques
- 5 phénylcétonuries atypiques
- 2 hyperphénylalaninémies persistantes.

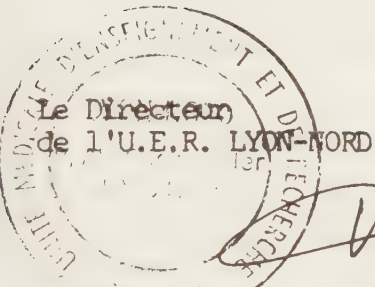
L'avenir de ces enfants a été transformé grâce au traitement précoce et les résultats sont encourageants : si autrefois la majorité de ces enfants évoluaient vers l'arriération profonde, actuellement ce sont des enfants capables de vivre en société et de mener une vie sensiblement normale.

Cependant des difficultés persistent et ceci a été montré par l'étude de la scolarité, du comportement, du langage et de la motricité fine.

Le régime imposé à ces enfants est difficile, astreignant, monotone et doit être prolongé au moins jusqu'à l'âge de 7 - 8 ans ; il s'agit donc d'une charge importante qui peut retentir sur le climat familial d'une part, sur le psychisme de l'enfant lui même d'autre part. Cependant les progrès dans la mise au point du régime et dans la surveillance, la collaboration médecin-enfant-famille, ont permis de meilleurs résultats. Il est souhaitable de tenter d'améliorer encore le devenir de ces enfants en développant le soutien psychologique aux familles et les aides spécialisées.

Nous avons étudié également les parents de ces enfants et parfois les frères et soeurs dans le but d'un dépistage des hétérozygotes. Il s'avère que les méthodes utilisées actuellement sont encore peu fiables au niveau individuel.

Enfin, nous n'avons pas abordé dans ce travail le problème qui d'ici quelques années va représenter une part importante du traitement des phénylcétonuries : celui des grossesses et de la naissance d'enfants de mères phénylcétonuriques dont l'intelligence normale permettra une planification des grossesses et une remise au régime avant toute conception.



Le Directeur
de l'U.E.R. LYON-NORD

Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT

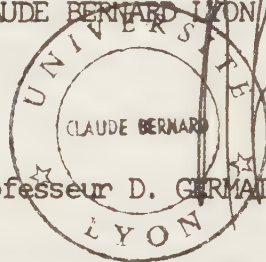
Le Président de la Thèse

P. J. N. Robert

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 26 NOV. 1979

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I



Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

=====

- 1 - AOKI K., SIEGEL F.L.
Hyperphenylalaninemia : disaggregation of brain polyribosomes in young rats.
Science, 1970, 168, 129/30.
- 2 - AYMARD P., LANGEARD F., VLASSAK C.
La Phénylcétonurie : métabolisme de la phénylalanine et techniques d'études.
Sciences Med. 1970, 1, 49-57.
- 3 - BARTHOLOME K., BYRD D.J., KAUFMAN S., MILSTIEN S.
Atypical phenylketonuria with normal phenylalanine hydroxylase and dihydropteridine reductase activity in vitro.
Pediatrics 1977, 59, 757-761.
- 4 - BATTIN M.J., CHAVOIX-JODJANA P.
Conduite à tenir devant une hyperphénylalaninémie.
Bordeaux Med., 1976, 9, 1937-1940.
- 5 - BATTIN M.J., CHAVOIX-JODJANA P., MARC M.Y.
Classification après réévaluations de 8 observations d'hyperphénylalaninémies.
Bordeaux Med. 1976, 9, 1921-1929.
- 6 - BESSMAN S.P.
Genetic failure of fetal aminoacid "justification" : a common basis for many forms of metabolic nutritional, and non specific mental retardation.
J. Pediatr. 1972, 81, 834.

- 7 - BICKEL H.
The effects of a phenylalanine free and phenylalanine poor diet in phenylpyruvic oligophrenia.
Exp. Méd. Surg. 1954, 12, 114-118.
- 8 - BISERTE G.
Essai d'interprétation physiopathologique de la phénylcétonurie.
Lille Médical 1974, 19, 134-140.
- 9 - BOISSE J.
Enzymopathie.
Fasc. 2, Masson Editions 1972.
- 10 - BOISSE J., SAUDUBRAY J.M., CATHY T., MOZZICONACCI P.
Le traitement de la phénylcétonurie : Principes, réalisation, intérêt d'un hydrolysate de protéines dépourvu en phénylalanine.
Ann. Péd. 1971, 18, 109-117.
- 11 - CHOPARD A.
Phénylcétonurie par déficit en dihydroptéridine réductase.
Péd. 1977, 32, 723-725.
- 12 - COLLOMBEL C., COTTE J.
Diététique des anomalies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
SIMEP Editions Pédiatrie 1972 (139 pages).
- 13 - COLLOMBEL C., DORCHE C., BALTASSAT P., COTTE J.
L'utilisation d'une méthode fluorescimétrique automatique dans le dépistage de la phénylcétonurie en remplacement du test de Guthrie.
Ann., Biol., Clin., 1969, 27, 671-680.
- 14 - COSTIL J., RICHARDET J.M., BRISSAUD H.E.
Les hyperphénylalaninémies et leur traitement.
Rev. Prat. 1975, 25, 2569-2579.

- 15 - DAYA H.R., PUESCHEL S.M., LOMBROSO C.T.
EEG findings in children with phenylketonuria.
Arch. J. Dis. Child 1975, 129, 896.

- 16 - DESSEMOND Madeleine
Le dépistage systématique des maladies métaboliques curables du nouveau-né dans l'arégion Rhône-Alpes.
Thèse LYON 1968, Assoc. Corp. Et. Méd. éditeur.

- 17 - DHONDT J.L.
Expérience personnelle de la phénylcétonurie.
Thèse Lille 1972, Assoc. Et. Méd. de Lille Editeur.

- 18 - DOBSON J.C., KUSHIDA E., WILLIAMSON M., FRIEDMAN E.G.
Intellectual performance of 36 phenylketonuric patients and their non affected siblings,
Pediatrics 1976, 58, 53-59.

- 19 - DUPUIS J.M.
Le traitement par le régime des hyperphénylalaninémies dépistées dès la naissance.
(à propos de 25 observations).
Thèse Lyon 1973, Ediprim Edition.

- 20 - FARRIAUX J.P., DELABRE M.
Le dépistage des hétérozygotes de la phénylcétonurie typique
Arch. Fr. Péd. 1972, 29, 365-372.

- 21 - FARRIAUX J.P., DHONDT J.L.
La Phénylcétonurie.
Médecine Inf., 1976, 2, 133-234.

- 22 - FOLLING A.
Über Auscheidung von phenylbrenztraubensäure in den harm als stoffwechselanomalie in verbindung mit imbezillität.
Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem. 1934, 227, 169.

- 23 - GUTHRIE R. et SUSIA
A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants.
Pediatrics 1963, 32, 338.
- 24 - HATT A., WEIL-HALPERN F., RAPOPORT D., SAUDUBRAY J.M., BOISSE J., MOZZICONACCI P.
Etude du développement du langage chez un groupe d'enfants phénylcétonuriques.
Ann. Péd. 1974, 21, 491-500.
- 25 - HOFFBAUER R.W.
Phenylalanine hydroxylation in cultured fibroblasts from patients with phenylketonuria.
The Lancet 1976, 24, 194.
- 26 - HOLTZMAN N.A., WELCHER D.W., MELLITS E.D.
Termination of restricted diet in children with phenylketonuria : a randomized controlled study.
New. Engl. J. Med. 1975, 293, 1121-1124.
- 27 - HOOFT C., CARTON D., BROEKAERT E., DEVOS E., DE SCHRIVER F.
Les enfants de mères phénylcétonuriques.
Acta Paediatr. Belgica 1970, 24, 5.
- 28 - HSIA D.Y.Y., PAINE R.S., DRISCOLL K.W.
Phenylketonuria : detection of the heterozygous carrier.
J. Ment. Def. Res., 1957, 1, 53.
- 29 - JEUNE M., CRET L., DAVID M., DUPUIS J.M., DORCHE C., MAER M., LAURAS B., BOVIER-LAPIERRE M.
Indications et résultats du traitement par le régime des hyperphénylalaninémies dépistées à la naissance.
Péd. 1974, 29, 5-31.

- 30 - JEUNE M., ROBERT J.M., COTTE J., COLLOMBEL C., LAMIT J., TROUYEZ G.
Dépistage systématique précoce dans la région lyonnaise de la
phénylcétonurie par le test de Guthrie.
Lyon Médical 1967, 27, 7-17.
- 31 - KAUFMAN S.
Metabolism of the phenylalanine hydroxylation cofactor.
J. Biol. Chem. 1967, 242, 2934/43.
- 32 - KAUFMAN S., HOLTZMAN N., MILSTIEN S., BUTLER I., KRUMHOLZ A.
Phenylketonuria due to a deficiency of dihydropteridine reductase.
New. Engl. J. Med., 1975, 293, 785-790.
- 33 - KOEPP P., SCHOLTYSEK M., PLETTNER C.
Urinary excretion of aromatic acids in hyperphenylalaninemic
states : Response to a protein charge.
Eur. Journal Ped. 1978, 127, 269-278.
- 34 - MAC CAMMAN, ROBINS automatisée par HILL
Fluorimetric method for the determination of phenylalanine in serum.
J. Lab. clin. Med. 1962, 59, 885/90.
- 35 - MAMELLE N., MAMELLE J.C., SITE J., QUINCY C., LATER R., MASSON E.,
MOREAU P., FRANCOIS R.
Nouvelle méthode de détection des hétérozygotes dans l'oligophrénie phé-
nylpyruvique.
Rev. Europ. et.clin. biol. 1971, 16, 342-351.
- 36 - MASSON E.
Détection des hétérozygotes dans l'oligophrénie phénylpyruvique.
Thèse Lyon 1968 dactylographiée.
- 37 - MATHIEU P., CRET L.
Chromatographie des acides phénoliques urinaires : intérêt de
l'acide orthohydroxyphénylacétique à propos du diagnostic de
Phénylcétonurie.
Péd. 1975, 30, 391-399.

- 38 - MESMAQUE-CABY D., FARRIAUX J.P., FONTAINE G.
Diététique de la phénylcétonurie et ses difficultés.
Ann. Péd. 1972, 19, 331-347.
- 39 - MILSTIEN S., HOLTZMAN N., O'FLYNN M., THOMAS G., BUTLER I., KAUFMAN S.
Hyperphenylalaninemia due to a dihydropteridine reductase deficiency.
Pediatrics 1976, 89, 763-766.
- 40 - OATES J.A., NIRENBERG P.Z., JEPSON J.B., SJOERDSMA A., UDENFRIEND S.
Conversion of phenylalanine to phenylethylamine in patients with
phenylketonuria.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1963, 112, 1078/81.
- 41 - PERRY T.L., HANSEN S., TISCHLER B., BUNTING R., DIAMOND S.
Glutamine depletion in phenylketonuria. A possible cause of the mental
defect.
New. Eng. J. Med., 1970, 282, 761/6.
- 42 - RAPOPORT D., SAUDUBRAY J.M., HATT A., WEIL-HALPERN F., BOISSE J.,
MOZZICONACCI P.
Etude psychologique de 27 enfants phénylcétonuriques traités tard.
Ann. Péd. 1974, 21, 481-489
- 43 - RAPOPORT D., SAUDUBRAY J.M., HATT A., WEIL-HALPERN F., BOISSE J.,
MOZZICONACCI P.
Etude psychologique de 20 enfants phénylcétonuriques traités tôt.
Ann. Péd. 1975, 22, 509-516.
- 44 - REY F., REY J.
Classification des hyperphénylalaninémies
Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1969, 329-335.

- 45 - REY F.
Les hyperphénylalaninémies avec activité normale de la phénylalanine hydroxylase.
Arch. Fr. Péd. 1977, 34 Supplément II, 109-120.
- 46 - REY F., RAPOPORT D., DUFRAYSSEIX M., BRIARD M.L., REY J.
Résultats à 5 ans du traitement précoce de la phénylcétonurie.
Arch. Fr. Péd. 1978, 35 Suppl. II, 11-22.
- 47 - REY J., REY F.
Phénylcétonurie et développement mental : un problème mal posé.
Arch. Fr. Péd. 1978, 35, supplément II, 3-10.
- 48 - RICHARDET J.M., BRISSAUD H.E., RAYNAUD J., REPESSE G., GALLI J.
Le régime des phénylcétonuries.
Arch. Fr. Péd. 1969, 26, 791-807.
- 49 - RICHARDET J.M., COSTIL J.
L'arrêt du régime dans la phénylcétonurie.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, Flammarion, Edition 1972, 40-46.
- 50 - SMITH I., LOBASCHER M.E., STEVENSON J.E., WOLFF O.H., SCHMIDT H., GRUBEL-KAISER S., BICKEL H.
Effect of stopping low-phenylalanine diet on intellectual progress of children with phenylketonuria.
British Med. J. 1978, 2, 723-726.

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85